

Resultados comparados de las distintas estrategias de cribado para el T21, T18 y T13: adaptación del informe EUnetHTA

Comparative results of the different screening
strategies used for T21, T18 and T13:
adaptation of the EUnetHTA assessment

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Resultados comparados de las distintas estrategias de cribado para el T21, T18 y T13: adaptación del informe EUnetHTA

Comparative results of the different screening
strategies used for T21, T18 and T13:
adaptation of the EUnetHTA assessment

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

Resultados comparados de las distintas estrategias de cribado para el T21, T18 y T13: adaptación del informe de EUnetHTA – Leonor Varela Lema, Janet Puñal Riobóo, Lidia García Pérez. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-20-022-X

Depósito legal: C 1121-2020

1. Trisomías 2. Diagnóstico Prenatal I. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, Avalia-t. II. España. Ministerio de Sanidad.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Leonor Varela Lema, Janet Puñal Riobóo y Lidia García Pérez

Documentación: Beatriz Casal Acción y Teresa Mejuto Martí.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Para citar este informe: Varela Lema L, Puñal Riobóo J, García Pérez L. Resultados comparados de las distintas estrategias de cribado para el T21, T18 y T3: Adaptación del informe de EUnetHTA. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2020.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2020

Edita: Santiago de Compostela. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS),
Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
Ministerio de Sanidad

NIPO: 133-20-022-X

Depósito legal: C 1121-2020

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Resultados comparados de las distintas estrategias de cribado para el T21, T18 y T13: adaptación del informe EUnetHTA

Comparative results of the different screening
strategies used for T21, T18 and T13:
adaptation of the EUnetHTA assessment

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Resumen	11
Summary	15
Lista de abreviaturas y acrónimos	19
Lista de tablas	21
Lista de figuras	23
Justificación	25
1 Introducción	27
1.1 Descripción del problema de salud	27
1.1.1 Problema de salud diana	27
1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	30
1.2.1 Características de la tecnología	30
1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones	32
1.2.3 Utilización	33
1.2.4 Requerimientos de la técnica	33
1.2.5 Financiación de la tecnología	34
2 Alcance y objetivo	37
2.1 Objetivos principales	37
3 Método	39
3.1 Metodología de elaboración del informe	39
3.1.1 Metodología de adaptación del informe	40
4 Resultados de seguridad	41
4.1 ¿Cuál es la tasa de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) en relación al comparador? ¿Cuál es la tasa de fallos del test y cómo influye en la tasa de FP y FN?	41
4.1.1 Síndrome de Down (T21)	41

4.1.2	Síndrome de Edwards (T18)	43
4.1.3	Síndrome de Patau (T13)	44
4.2	¿Cuál es la influencia del test de ADNfíc en la detección de otras anomalías cromosómicas o genéticas diferentes a las evaluadas en relación al comparador?	45
5	Resultados de eficacia clínica	47
5.1	¿Cuál es la validez diagnóstica del test de ADNfíc (sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN))?	47
5.1.1	Síndrome de Down (T21)	47
5.1.2	Síndrome de Edwards (T18)	50
5.1.3	Síndrome de Patau (T13)	53
6	Resultados de efectividad comparada	57
6.1	¿Cuál es la estrategia de cribado que presenta mayor validez diagnóstica?	57
6.1.1	Cribado poblacional con test de ADNfíc versus CCPT como única prueba de cribado en embarazos únicos.	57
6.1.2	Cribado poblacional del T21 con test ADNfíc como prueba contingente para embarazos de alto riesgo versus CCPT como única prueba de cribado	57
6.1.3	Cribado poblacional del T21 con test de ADNfíc como prueba contingente para embarazos de riesgo intermedio-alto versus CCPT como única prueba de cribado (embarazos únicos)	59
6.1.4	Cribado poblacional del T21 con test de ADNfíc como prueba contingente para embarazos gemelares de riesgo intermedio-alto versus CCPT como única prueba de cribado	59
6.2	¿Cómo afecta el cribado prenatal con el test de ADNfíc a la frecuencia de recién nacidos con aneuploidías?	59
6.3	¿Cómo afecta el cribado prenatal con el test de ADNfíc en la evolución de la gestación?	59
6.3.1	Cribado poblacional del T21 con test de ADNfíc versus CCPT como prueba única	59
6.3.2	Cribado poblacional del T21 con el test de ADNfíc como prueba contingente para embarazos de alto riesgo versus CCPT como única prueba de cribado.	61

6.3.3	Cribado poblacional del T21 con el test de ADNflc como prueba contingente para embarazos de alto riesgo versus solo test de ADNflc (embarazos únicos)	61
6.3.4	¿Cómo se comparan las distintas estrategias de cribado para T21 en términos de reducción del número de complicaciones y abortos relacionados con las pruebas invasivas?	62
6.3.5	¿Cuál es el efecto de la tecnología en la calidad de vida general y específica de la enfermedad?	63
6.3.6	¿Cuál es la aceptabilidad y satisfacción de la paciente con la tecnología?	63
7	Consideraciones de implementación	65
7.1	Aspectos económicos	65
7.1.1	¿Cuál es el impacto presupuestario estimado de las distintas estrategias de cribado para la detección del T21?	65
7.1.2	¿Cuál es el coste efectividad estimado en otras evaluaciones económicas?	69
7.2	Aspectos organizativos	69
7.2.1	¿La introducción y uso de la nueva tecnología en lugar de su comparador requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?	69
8	Aspectos éticos, sociales y legales	71
8.1	Aspectos éticos	71
8.1.1	¿La introducción de la nueva tecnología en lugar de su comparador supone algún conflicto ético relevante?	71
8.2	Aspectos sociales	73
8.2.1	¿La introducción de la nueva tecnología en lugar de su comparador supone algún conflicto/problema social relevante?	73
8.2.2	¿Se necesita alguna intervención específica o acción informativa para garantizar el respeto a la voluntad y autonomía de la mujer embarazada?	74
9	Discusión	77
10	Conclusiones	83
11	Bibliografía	85

Resumen

Introducción: durante los últimos años, el cribado prenatal mediante test de ADNflic (ADN fetal libre circulante) basado en el test del ADN fetal en sangre materna ha surgido como una alternativa al cribado combinado del primer trimestre (CCPT), ya que se estima que podría tener una mayor capacidad de detección de las trisomías T21, T18 y T13. Inicialmente este test ha sido valorado fundamentalmente como prueba contingente dentro del cribado prenatal, pero recientemente varias guías lo recomiendan como prueba de cribado de primera línea, no existiendo actualmente un consenso a nivel nacional o internacional respecto de la estrategia de cribado más adecuada, ya que en la decisión de adoptar una u otra estrategia influyen muchos otros factores aparte de la validez diagnóstica y el coste. Con el objetivo de proceder a establecer un protocolo consensuado que defina los criterios de indicación de la prueba en todo el Sistema Nacional de Salud, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ha solicitado un nuevo informe sobre el test de ADNflic a la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS).

Objetivos: el principal objetivo es evaluar la seguridad y efectividad comparada de las principales estrategias de cribado con el test de ADN fetal para la detección de las trisomías 21 (T21), 18 (T18) y 13 (T13), estableciendo la validez diagnóstica (variables intermedias) y las implicaciones en términos de medidas de resultado pertinentes para la mujer embarazada y/o feto. Se pretende también analizar los costes y las principales cuestiones organizativas, éticas y sociales relacionadas con la implantación de las distintas estrategias de cribado a nivel nacional.

Métodos: adaptación del informe de la Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA) “*Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by non invasive prenatal testing*”, realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico de la Agencia Gallega del Conocimiento en Salud (Avalia-t; ACIS), en el 2018. Siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias”, elaborado en el marco de la RedETS, se incorporaron los principales resultados de este informe y la información se complementó con datos nacionales en todos aquellos dominios en donde fue posible la contextualización. El informe final fue elaborado atendiendo a las consideraciones de un informe de “novo”

Resultados: respecto al T21, el meta-análisis sobre el test de ADNflc como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT), basado en 8 estudios sobre 136 544 mujeres embarazadas (885 aneuploides y 135 659 euploides), mostró una sensibilidad estimada del 99.3 % (IC 95 % 97.8 %-99.8 %) aplicando el modelo de efectos aleatorios. La especificidad fue del 99.9 % (95 % IC 99.8 %-99.9) excluyendo abortos, pérdidas fetales y resultados inciertos/fallidos. Según los datos de la revisión Cochrane, la sensibilidad y especificidad del test combinado del primer trimestre para un nivel de riesgo de 1:300 se estimaría en el 87.26 % (IC 95 % 85.18 %-89.09 %) y el 95.50 % (IC 95 % 94.86 %-96.05 %). Por tanto, si se hace una comparación indirecta, asumiendo una prevalencia de T21 de 24 en 10 000, el valor predictivo positivo del test de ADNflc como prueba primaria sería del 82.6 % frente al 4.4 % del test combinado, con cero falsos negativos en comparación con 0.03 %. En este hipotético escenario, se esperaría que la tasa de detección aumentase ligeramente (29 casos extra detectados por 100 000 mujeres) y que se redujese el número de pruebas invasivas. Si se asume que el 90 % de todas las mujeres con alto riesgo aceptarían realizarse una prueba invasiva, se estimaría una reducción considerable en el número de pruebas de confirmación (4 233 mujeres por 100 000 darían positivas con el test combinado frente a 259 con test de ADNflc).

La sensibilidad estimada en base a 24 estudios (1408 aneuploides y 99 818 euploides) que evaluaron el test de ADNflc como prueba contingente fue del 99.2 % (95 % IC 98.59 %-99.56 %) y la especificidad del 99.95 % (95 % CI 99.93 %-99.96 %). Atendiendo a estos datos y a los de la Cochrane, si se asume que todas las mujeres con resultados positivos en el test combinado se realizarían la prueba de ADN fetal, se estimaría que la sensibilidad de la estrategia contingente (CCPT + test de ADNflc) sería del 86.8 % (95 % IC 82.2 %-90.4 %). La especificidad se estima en el 100 % (95 % CI 99.9 %-100 %). Por tanto, el valor predictivo positivo sería del 99.1 % (95 % CI 96.7 %-99.7 %) y el valor predictivo negativo (VPN) del 100 % (95 % CI 99.9 %-100 %). En este hipotético escenario, la estrategia contingente resultaría en dos falsos negativos adicionales por cada 100 000 mujeres cribadas. Asumiendo que se confirman un 90 % de todos los positivos, se estimaría que 189 mujeres realizarían pruebas invasivas con el cribado contingente frente a las 4238 después del cribado combinado.

Las dos estrategias de cribado que incluyen el test de ADNflc (solo test ADNflc o CCPT+test ADNflc) presentan ventajas e inconvenientes cuando se comparan entre sí. El empleo del test de ADNflc como prueba única de cribado reduciría el número de casos no detectados en relación al cribado contingente (2 versus 288 in 100 000 mujeres cribadas) pero resultaría

en un mayor número de pruebas invasivas. Como prueba contingente, no aumentaría la tasa de detección, sino que probablemente exista riesgo de que se pierdan algunos casos, pero se evitaría un porcentaje importante de pruebas invasivas. Los costes totales estimados para una población de 100 000 mujeres embarazadas, asumiendo una prevalencia de T21 de 24 por 10 000 habitantes y una frecuencia de muerte fetal del 1 %, se estimaría en 9 739 077 € para el cribado combinado, en 8 68 2160 para el cribado con el test ADNflc como prueba contingente (CCPT+test ADNflc) y 28 764 629 € para el test de ADNflc como prueba de primera línea.

Para el T18, la sensibilidad del test de ADNflc como prueba primaria calculada en base al modelo bivalente de efectos aleatorios, excluyendo abortos, pérdidas fetales y resultados inciertos/fallidos se estimó en el 97.4 % (IC 95 % 94.4 %-98.8 %) y la especificidad en el 99.90 % (IC95 % 99.87 %-99.97 %). No obstante, el modelo proporciona estimaciones poco fiables debido a la escasez de datos y al pequeño número de casos aneuploides (234 aneuploides versus 13 5405 euploides). Debido a este hecho y a la baja calidad de la evidencia no se consideró oportuno ningún tipo de modelaje.

En cuanto a la T13, la sensibilidad estimada a través del modelo bivalente de efectos aleatorios fue del 98.8 % (IC95 % 1.41 %-100 %) y la especificidad del 99.9 % (IC95 % 99.94 %-99.97 %). No obstante, el modelo fue inestable debido al gran número de celdas con resultados en blanco. Debido a este hecho y a la baja calidad de la evidencia no se consideró oportuno ningún tipo de modelaje.

Discusión: la calidad de la evidencia de los estudios sobre T21 que evalúan el uso del test de ADNflc como prueba de primera o segunda línea fue moderada para sensibilidad y baja para especificidad (GRADE). La principal limitación de los estudios reside en el alto riesgo de sesgos. El seguimiento fue incompleto en todos los estudios y los dos estudios que más contribuyen a los resultados en el caso del test de ADNflc como prueba de primera línea, dado su tamaño muestral, muestran pérdidas del 16.4 % y del 23 %. Asimismo, la verificación de los casos negativos del test de ADNflc se realiza en base a los registros, bases de datos médicas o entrevistas, arrojando importante incertidumbre al respecto de la fiabilidad de los resultados de especificidad. La aplicabilidad de las estimaciones del valor predictivo positivo y valor predictivo negativo también es dudosa debido a que la prevalencia de T21 en los estudios no es representativa de aquella en la población general. El hecho de haber excluido abortos, pérdidas fetales y casos con resultados inciertos/fallidos pudo haber ocasionado una sobreestimación de la especificidad tanto en la población general como en la

población de alto riesgo. En general los estudios sobre T18 y T13 presentan poco poder estadístico debido al pequeño tamaño muestral y esto explica el que no se encuentren FP o FN para ninguna de estas aneuploidías.

Conclusiones: 1) la evidencia apunta a que la sensibilidad del test de ADNflc para la detección del T21 es significativamente mayor que la del test combinado cuando se emplea como prueba de cribado de primera línea y a que el reemplazo podría reducir el número de pruebas invasivas innecesarias. No obstante, existe incertidumbre al respecto de la especificidad de estas pruebas debido a la inapropiada verificación de los casos negativos. Asimismo, la aplicabilidad de las estimaciones de VPP y VPN es limitada debido a que la prevalencia de T21 en los estudios no es representativa de aquella en la población general; 2) la evidencia también apunta a que el uso del test de ADNflc como prueba contingente también podría reducir sustancialmente el número de pruebas invasivas, aunque este dato necesita ser confirmado con datos reales de la práctica clínica. La falta de verificación de los casos fallidos y resultados inciertos podría contribuir a cambiar este resultado; 3) la baja calidad de la evidencia existente sobre T18 y T13 no permite extraer conclusiones definitivas al respecto de estas trisomías; 4) existe incertidumbre respecto a la exactitud diagnóstica del test de ADNflc en embarazos gemelares; 5) se necesitan estudios comparativos prospectivos para evaluar la efectividad de las distintas estrategias, evaluando la detección de todas las anomalías, interrupciones voluntarias de embarazo, abortos y otras variables relacionadas con el paciente. A día de hoy, existen importantes incertidumbres al respecto de cual es la mejor estrategia de cribado.

Summary

Introduction: during the past years, the non-invasive prenatal screening based on the analysis of cell free fetal DNA from maternal blood of pregnant women, has emerged as an alternative to first trimester combined screening (FCT), because of its alleged greater detection of trisomies T21, T18 and t13. Initially, these tests were offered as a contingent test within the prenatal screening strategy, but recently various guidelines recommend its use as a first-line screening test. To date, there is no consensus at the national or international level with respect to the most appropriate screening strategy, as the decision to adopt a given strategy can depend on many factors, apart from the diagnostic accuracy and cost. With the aim of establishing a consensual protocol that defines the indication criteria for the whole National Health Care System (NHS), the Directorate General of Basic Health Portfolio of the NHS and Pharmacy of the Ministry of Health, Consumption and Social Welfare, has requested a new HTA assessment of cfDNA from the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies (RedETS).

Objectives: the main objective is to assess the comparative safety and effectiveness of the main prenatal screening strategies including cfDNA for the detection of trisomies 21 (T21), 18 (T18) y 13 (T13), establishing the diagnostic accuracy (intermediate variables), as well as the implications in terms of relevant outcomes for the pregnant women and/or fetus. The report also aims to analyse the costs and the main organizational, ethical and social issues related to the implantation of the different screening strategies at the national level.

Methods: adaptation of the European Network of Health Technology Assessment (EUnetHTA) report “Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by non invasive prenatal screening” carried out by the health technology assessment unit of the Galician Agency for Health Knowledge Management (Avalia-t; ACIS) in 2018. In line with the recommendations of the “guideline for elaboration and adaptation of rapid health technology assessment” developed within the framework of the RedETS, the report incorporates the main results of the assessment and complements existing information with national data whenever contextualization is possible.

Results: the meta-analysis of the diagnostic accuracy of NIPT as a primary testing method for T21 in singleton pregnancies (total replacement of FCT), calculated based on 136 544 pregnant women (885 aneuploid and 135659 euploid cases), yielded a pooled estimate of sensitivity (S) of 99.3 [95 %CI

97.8 to 99.8], using the bivariate effect model. The specificity (Sp) was 99.9 [95 %CI 99.8 to 99.9] excluding miscarriages, fetal losses and uncertain/indeterminate/no call results. Based on the accuracy data of the Cochrane review, the estimated pooled sensitivity of FCT for the risk level of 1:300 is estimated to be 87.26 [95 %-CI 85.18 to 89.09] and the estimated pooled specificity is 95.50 % [95 %CI 94.86 to 96.05]. Therefore, if an indirect comparison is carried out, assuming a prevalence of T21 of 24:10 000 pregnant women (EUROCAT data), the positive predictive value of NIPT as a primary test would be 82.6 % in comparison to 4.4 % for the FCT, with zero false negatives versus 0.03 %. In this hypothetical scenario, the detection rate would increase slightly (29 extra cases detected in 100 000 screened women) and the number of invasive test would be reduced. If we assume that around 90 % of all of the women that would test positive would undergoe invasive testing, a substantial reduction in invasive testing would be expected (4233 out of 100 000 screened women would undergoe invasive testing with the FCT strategy versus 259 with NIPT as a primary test).

The pooled sensitivity, estimated based on twenty four studies (1408 aneuploidy cases and 99818 euploid cases) which provided data on the accuracy of NIPT as a second tier test was 99.21 %, 95 %CI 98.59 to 99.56 and Sp reached 99.95 %, 95 %CI 99.93 to 99.96. Based on this data and on the accuracy data of the Cochrane review, assuming that all women testing positive with FCT would undergo NIPT testing, the estimated sensitivity of the add-on strategy (FCT + NIPT) for a hypothetical cohort of 10 000 would be 86.8 % [95 % CI 82.2 %-90.4 %]. Estimated specificity would be 100 % [95 % CI 99.9 %-100 %]. The positive predictive value would be 99.1 % [95 % CI 96.7 %-99.7 %] and the negative predictive value 100 % [95 % CI 99.9 %-100 %]. In this hypothetical scenario de contingent strategy would lead to two additional false negatives in 100 000 screened women. Assuming that 90 % of the women testing positive would undergo confirmation, 189 would be prone to invasive procedures with contingent screening in comparison to 4238 with FCT.

Both NIPT strategies (NIPT only or FCT+NIPT) show advantages and inconveniences when they are compared against each other. The use of NIPT as a sole screening test would lead to an important reduction in the number of non detected cases in comparison to contingent screening (2 versus 1000 screened women) but would in turn occasionate a greater number of invasive tests. As a contingent test, the detection rate will not increase with regards to FCT, on the contrary, there is a possibility of missing some cases, although less invasive testing is expected. The total estimated costs for a population of 100 000 pregnant women, assuming a prevalence

of T21 of 24:10 000 would be 9 739 077 € for the FCT strategy, 8682160 for the contingent strategy (FCT+NIPT) and 28 764 629 € for the NIPT only strategy.

For T18, the pooled sensitivity of NIPT as a primary screening test calculated applying the bivariate random-effect model, was estimated to be 96.86 % [95 % CI 88.35 % to 99.21 %] and pooled Specificity was 99.97 [95 % CI 99.93 to 99.98]. However, the model was unreliable due to the lack of variability in the specificity and the great number of aneuploidy cases (234 versus 135405). Due to this fact and the low quality of the evidence, it was not considered appropriate to do any modelling.

Discussion: the quality of evidence of the studies on T21 that assess the use of NIPT as a primary or secondary testing method was moderate for sensitivity and low for specificity (GRADE approach). The main limitation of the studies was the high risk of bias. The follow up was incomplete in all of the studies and the two studies that contribute mostly to the results of NIPT as a first tier test, given their sample size, showed losses of 16.4 % and 23 %. In addition, the verification of the negative results of the cfDNA test was based on registries, medical databases or interviews, raising important uncertainties regarding the reliability of the specificity results. The applicability of the estimations of the positive predictive value and negative predictive was also doubtful given that the prevalence of T21 in the included studies was not representative of that found in the general population. The exclusion of miscarriages, fetal loss and uncertain/no call results could have led to an overestimation of the specificity for both the general and high-risk population. In general, the studies on T18 and T13 have very low statistical power due to the small simple size and this can explain the lack of false positives or false negatives for these aneuploidies.

Conclusions: 1) existing evidence supports that the sensitivity for T21 is significantly higher for NIPT than for FCT, when used as a first tier screening test, and that the replacement of FCT by NIPT would lead to a considerable reduction in unnecessary invasive testing. The generalisability of the positive predictive value and negative predictive value is limited by the fact that the prevalence of T21 was not representative of that found in general pregnant population; 2) available data also suggests that the use of NIPT as an add-on to combined testing for high risk T21 population screening could also lead to substantial reductions in unnecessary invasive. However, this results needs to be confirmed with real world data. The performance of the test (test failures, uncertain results) and the uptake of NIPT screening are amongst the factors that could contribute to change this ratio in real practice. 3) the low quality

of the evidence for T18 and T13 does not allow for drawing conclusions on these trisomies for any of the screening pathways. 4) uncertainty remains regarding the diagnostic accuracy of NIPT testing in twin pregnancies. 5) Appropriately designed prospective comparative studies are required in order to be able to assess the performance of the different test strategies, taking into account detection of all abnormalities, abortions, miscarriages and other patient related outcomes. To date, important uncertainties remain regarding the best screening pathway.

Lista de abreviaturas y acrónimos

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADNflc: ADN fetal libre circulante

CC. AA.: Comunidades Autónomas

cfDNA: cell free DNA test (test del ADN fetal en sangre maternal)

E: especificidad

ECCEMC: Estudio Colaborativo Español de Enfermedades Congénitas

EUnetHTA: European Network of Health Technology Assessment (Red Europea de Evaluación de Tecnologías)

EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies (Vigilancia europea de anomalías congénitas)

FCT: first trimester combined testing (prueba combinada del primer trimestre)

HCG: human chorionic gonadotropin (gonodotropina coriónica humana)

IC: intervalo de confianza

INE: Instituto Nacional de Estadística

IVE: interrupción voluntaria de embarazo

MVC: Muestreo de vellosidades coriónicas.

NIPT: non invasive prenatal testing (test prenatal no invasivo)

PAPP-A: Proteína A del plasma sanguíneo asociada al embarazo

PCR: polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

RCEI: Razón coste-efectividad incremental

S: sensibilidad

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SESCS: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud

SNS: Sistema Nacional de Salud

T: trisomía

TN: translucencia nucal

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

Lista de tablas

Tabla 1	Resumen de recomendaciones de reembolso para pruebas prenatales no invasivas en países europeos.	35
Tabla 2	Pregunta PICO y diseño de los estudios	37
Tabla 3	Comparación de resultados de la modelización de simulación (todos basados en una población general de 100 000 gestantes)	60
Tabla 4	Estimaciones al respecto de la probabilidad de ocurrencia de los distintos eventos	63
Tabla 5	Estimaciones del coste unitario de los distintos eventos o sucesos . . .	64
Tabla 6	Sensibilidad y especificidad de las tres estrategias de cribado.	64
Tabla 7	Estimación de los costes totales de las distintas estrategias de cribado para el T21	65
Tabla 8	Ratio Coste Efectividad Incremental de las distintas estrategias de cribado para el T21	66

Lista de figuras

Figura 1	Tasas por 1000 mujeres entre 15 y 44 años según la Comunidad Autónoma de residencia. Total nacional. Año 2017.....	28
Figura 2	Forest plot de la S y E del test de ADNflic como prueba de primera línea en embarazos únicos	47
Figura 3	Forest plot de la S y E del test de ADNflic para T21 como prueba contingente en embarazos únicos de alto riesgo	49
Figura 4	Forest plot de la S y E del test de ADNflic para el T21 como prueba contingente en embarazos gemelares	50
Figura 5	Forest plot de la S y E del test de ADNflic para el T18 como prueba de primera línea en embarazos únicos	50
Figura 6	Forest plot de la S y E del test de ADNflic para T18 como prueba contingente en embarazos únicos de alto riesgo	51
Figura 7	Forest plot de la S y E del test de ADNflic para T13 como prueba de primera línea en embarazos únicos	53
Figura 8	Forest plot de la S y E del test de ADNflic para T21 como prueba contingente en embarazos únicos de alto riesgo	54
Figura 9	Resultados del cribado en un escenario hipotético de empleo del test de ADNflic como prueba complementaria	56
Figura 10	Resultados en un escenario hipotético de uso del CCPT como única prueba de cribado	58
Figura 11	Resultados en un escenario hipotético del uso del test de ADNflic como única prueba de cribado	58

Justificación

Desde que se introdujo el diagnóstico prenatal de cromosomopatías en la década de los 50 se han desarrollado numerosas estrategias de cribado prenatal de aneuploidías mediante marcadores bioquímicos, ecográficos y epidemiológicos. En el 2012, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) propone que la técnica más adecuada para la determinación de defectos congénitos es el cribado combinado del primer trimestre (1). El principal inconveniente de este test, no obstante, es el número de falsos positivos que han de ser confirmados por pruebas invasivas (amniocentesis o muestreo de vellosidad coriónica).

Durante los últimos años, el cribado basado en el uso del ácido desoxirribonucleico (ADN) fetal en sangre materna ha surgido como una alternativa que podría tener una mayor capacidad de detección de las trisomías 21 (síndrome de Down), 18 (síndrome de Edwards) y 13 (síndrome de Patau), que son las más frecuentes. Inicialmente este test ha sido valorado fundamentalmente como prueba contingente dentro del cribado prenatal pero recientemente varias guías lo recomiendan como prueba de cribado de primera línea, no existiendo actualmente un consenso a nivel nacional u internacional respecto de la estrategia de cribado más adecuada, ya que en la decisión de adoptar una u otra estrategia influyen muchos otros factores aparte de la validez diagnóstica y el coste. Entre ellos, destacan los de carácter organizativo, ético, social y legal.

Con el objetivo de proceder a establecer un protocolo consensuado que defina los criterios de indicación de la prueba en todo el Sistema Nacional de Salud (SNS), la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, ha solicitado un nuevo informe sobre el ADN fetal.

Este informe, que complementa a los dos anteriores realizados en el marco de las actividades de la Red de Agencias (2,3), estará enfocado a evaluar la efectividad comparada de las principales estrategias de cribado, valorando no solo la validez diagnóstica (variables intermedias) sino también las implicaciones en términos de medidas de resultado pertinentes para la mujer embarazada y/o feto. Se realizará una estimación del impacto presupuestario y una revisión exhaustiva de la literatura para dar respuesta a las principales cuestiones organizativas, éticas y sociales y otras variables de resultado pertinentes, como la ansiedad.

1 Introducción

1.1 Descripción del problema de salud

1.1.1 Problema de salud diana

¿Cuál es la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio?

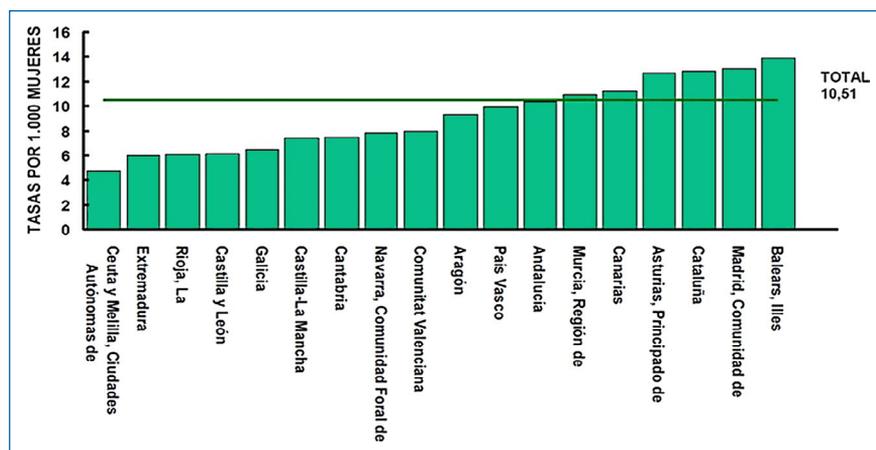
El informe se centra en evaluar las diferentes estrategias de cribado prenatal de las cromosopatías prenatales más frecuentes, que son el síndrome de Down o trisomía 21 (T21), el síndrome de Edwards o trisomía 18 (T18) y el síndrome de Patau o trisomía 13 (T13). Atendiendo a la publicación de la Red “*European Surveillance of Congenital Anomalies*” (EUROCAT), la frecuencia estimada de estas cromosopatías en Europa, teniendo en cuenta los nacidos vivos, abortos e interrupciones voluntarias de embarazo (IVE), es de 24, 6.11 y 2.24 por cada 10 000 nacimientos, respectivamente (1). En España, se estima que la frecuencia de síndrome de Down es de 39.93 por cada 10 000 en la Comunidad Valenciana y de 30.23 por cada 10 000 en el País Vasco. No existen datos publicados para otras anomalías o Comunidades Autónomas.

A consecuencia de la implantación de programas de cribado, los nacimientos de niños con síndrome de Down han disminuido considerablemente en todos los países durante las últimas décadas. En España la incidencia disminuyó de 14.78/10 000 nacidos vivos en el periodo 1980-1985 a 9.32/10 000 en el 1986-2015 y 4.92/10 000 en el 2016, según datos publicados en la memoria anual del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) (2). Atendiendo a este informe, en el 2016 se diagnosticaron 29 nacidos vivos con Síndrome de Down.

La poca información existente sobre el diagnóstico prenatal de cromosopatías fetales en España apunta a que podría existir una importante variabilidad a nivel de las distintas Comunidades Autónomas (CC. AA.) en cuanto a la interrupción voluntaria de embarazos (IVE) como consecuencia de anomalías cromosómicas. Según datos de EUROCAT, en la Comunidad Valenciana, de 528 embarazos con diagnóstico de síndrome de Down en el periodo 2013-2017, 415 acabaron en abortos, 3 en muerte fetal y 110 en nacidos vivos, dando una tasa de incidencia de nacidos vivos de 6.33/10 000. En el País Vasco, de 134 embarazos, uno acabó en muerte

fetal y 109 en abortos (tasa de incidencia de nacidos vivos: 2.78/10 000). En la figura 1 se presentan los datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en cuanto a tasas de IVE notificadas por las distintas CC. AA. en el 2017 (3).

Figura 1. Tasas por 1000 mujeres entre 15 y 44 años según la Comunidad Autónoma de residencia. Total nacional. Año 2017



La cifra exacta de personas que viven con estas anomalías se desconoce, al no existir un registro oficial de personas con defectos congénitos. La encuesta sobre Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia, EDAD 2008, hacía referencia a 35 000 personas mayores de 6 años con síndrome de Down (4). Por otra parte, según un estudio realizado por Agustín Huete, de la Universidad de Salamanca, la Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012), que registra la población reconocida oficialmente con certificado de discapacidad en España, sitúa a la población con T21 en 16 550 personas (5). No existen encuestas o registros adicionales para conocer la población actual con síndrome de Down u información alguna sobre las otras dos cromosomopatías, aunque dada la baja incidencia y su gravedad, es ínfima.

¿Cuáles son los síntomas y carga de la enfermedad?

Aunque la presentación puede variar a nivel de los distintos individuos, los sujetos con T21 se caracterizan por unos rasgos físicos determinados y un retraso mental, en muchos casos de carácter moderado a severo. Asimismo, estos sujetos presentan frecuentemente múltiples comorbilidades asociadas (enfermedades cardíacas congénitas, problemas auditivos y visuales,

trastornos neuroconductuales y psiquiátricos, etc.), y un envejecimiento precoz, desarrollando consecuentemente enfermedades crónicas típicas de esta etapa. Alrededor del 90 % sobrevive más allá de los 20 años y alrededor del 60 % alcanza la edad de los 60 años.

Debido a estas múltiples comorbilidades, se requiere de una evaluación precoz, así como de un seguimiento y monitorización desde la infancia, con el fin de implantar medidas preventivas que puedan corregir, aliviar o evitar futuros problemas de salud (6, 7). Son necesarios planes de tratamiento individualizados, así como programas de educación especial e intervención temprana para mejorar la adaptación e integración social de estos sujetos (6, 8).

Por el contrario, las trisomías T13 y T18 son condiciones letales que se suelen caracterizar por anomalías estructurales graves. La mayoría de los embarazos terminan con un aborto espontáneo, una pérdida fetal y de nacer, pocos niños sobreviven más allá del primer año (9). La mayoría de los neonatos presentan discapacidades graves, y aunque existe poca información al respecto, se ha informado de que el retraso mental suele ser de carácter profundo. La mayoría de los individuos no adquiere el lenguaje expresivo o la marcha independiente.

¿Cuál es el manejo actual del problema de salud?

A las embarazadas se les pueden ofrecer distintas estrategias de cribado dependiendo del momento de la gestación. La estrategia de cribado comúnmente empleada es la del triple “screening” o cribado combinado del primer trimestre (CCPT) (10-12). De acuerdo a los resultados de una encuesta de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el 97 % de los centros españoles realizaba cribado combinado en 2013 (13). Con estas pruebas, que se realizan entre las 10 y 13 semanas y 6 días, se valora el riesgo de cromosomopatías combinando dos marcadores bioquímicos (PAPP-A (proteína producida por el feto), beta-HCG libre (gonadotropina coriónica humana, producida por la placenta) con la TN (translucencia nugal) medida por ecografía. El cribado bioquímico del segundo trimestre constituye una opción para mujeres que presentan más de 14 semanas de gestación (11, 12, 14), ya que se puede realizar entre las 15 y 20 semanas. La prueba de detección más recomendada en esta etapa es la cuádruple, que está basada en la cuantificación de cuatro marcadores bioquímicos (hcG, alfa fetoproteína, inhibina A dimérica, y estriol no conjugado), sin ningún marcador ecográfico. Aunque no se considera un procedimiento estándar, existiría también la posibilidad de realizar un cribado de dos pasos, que incluiría la realización

de pruebas del primer y segundo trimestre (10-12), con información en el segundo semestre de un riesgo único para la embarazada.

En el segundo trimestre se ofrece una ecografía con la finalidad de evaluar el tamaño del feto, detectar anomalías morfológicas y establecer el grado de bienestar fetal. De forma general, y con independencia del test empleado para establecer el riesgo de anomalías cromosómicas, se recomienda el diagnóstico prenatal citogenético, amniocentesis o por muestreo de vellosidades coriónicas (MVC), cuando la gestante tiene un riesgo por encima del punto de corte establecido. Algunos países tienen en cuenta estas pruebas también cuando se cumplen las siguientes indicaciones: edad avanzada de la madre (35-40 años), antecedentes previos de anomalías cromosómicas o enfermedad monogenética, historial familiar de anomalías genéticas, anomalías estructurales severas o marcadores blandos en el examen ecográfico.

¿Cuál es la población diana?

La población diana englobaría todas las mujeres embarazadas que aceptasen someterse a un estudio de cribado prenatal. Atendiendo a los datos de fecundidad y muertes fetales tardías publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), así como al último informe del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social sobre IVE publicado en el 2017, se estimaría que se produjeron en torno a 488 578 embarazos durante este año (total nacimientos + muertes fetales tardías + interrupciones voluntarias del embarazo), aunque este dato podría estar ligeramente infravalorado al no existir información al respecto de los abortos precoces (≤ 28 semanas). Atendiendo a que los nacimientos en el primer trimestre del 2018 se redujeron en un 5.8 % con respecto al año anterior y a que la natalidad ha seguido una trayectoria descendiente durante los últimos años, se estiman cifras inferiores en el 2019.

1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

1.2.1 Características de la tecnología

¿En qué consiste la tecnología?

El test basado en el ADN fetal libre circulante (ADNf/c) es una prueba diagnóstica in vitro que utiliza ADN libre de células de la sangre materna

de mujeres embarazadas para la identificación de anomalías cromosómicas comunes en el feto, incluidas la del T21, T18 y T13. Aunque habitualmente se le denomina ADNflc, el ADN no deriva del feto sino que se origina en la capa del citotrofoblasto de las vellosidades coriales (la capa de células placentarias externa) (15). La búsqueda identificó 21 pruebas comercializadas, aunque podrían existir otras muchas dada la externalización de la tecnología. Los proveedores más comunes son Ariosa Diagnostics Inc./ Roche Sequencing Solutions Inc. (Harmony®), BGI Diagnostics Technology Col Ltd. (NIFTY™), Igenomix SL (NACE®), LifeCodexx AG (PrenaTest®), Natera® (Panorama®), Sequenom Laboratories (MaterniT® 21 PLUS) e Illumina Inc. (Verifi™).

La mayoría de las pruebas prenatales no invasivas se ofrecen básicamente para el T21, T18, T13 y aneuploidías de los cromosomas sexuales, aunque muchos laboratorios han ampliado sus paneles incluyendo otras trisomías y microdeleciones frecuentes. Dependiendo de las pruebas, pueden estar disponibles para embarazos únicos, gemelares, con donante de óvulos o con fecundación in vitro. En la mayor parte de los países europeos, el test de ADNflc se emplea como prueba contingente en mujeres de alto riesgo, aunque algunos países han comenzado a utilizarlo como única prueba de cribado. La confirmación requiere pruebas invasivas, amniocentesis o BVS. Estos procedimientos están asociados a un riesgo de aborto espontáneo, lo cual parece diferir sustancialmente según las habilidades del operador y el número de procedimientos realizados (16, 17).

¿Cuál es la fase de desarrollo de la tecnología?

La primera prueba basada en ADNflc sacada al mercado, la MaterniT21 PLUS (Sequenom Inc.), se comercializó en China/Hong Kong y los Estados Unidos en 2011. Desde entonces, muchas empresas han comercializado pruebas prenatales no invasivas, que se ofrecen mundialmente en más de 60 países, aunque un informe reciente de mercado muestra que América del Norte representa el 64,5 % de los ingresos globales por test de ADNflc, seguida por Europa.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos declarados por el fabricante?

El principal beneficio que se le atribuye al test de ADNflc con relación al cribado convencional reside en la simplicidad y no invasividad de la prueba, además de la reducción potencial de los resultados falsos positivos (FP). Se plantea que el test de ADNflc puede evitar procedimientos invasivos innecesarios, minimizando el riesgo de complicaciones tales como una

gestación malograda iatrogénica, rotura de membranas seguida de parto prematuro, así como ansiedad. También se afirma que los análisis permitirían además una determinación precoz, lo cual tendría la ventaja de darles más tiempo a los padres para la toma de decisiones.

Las principales limitaciones del test ADNflc residen en el hecho de que deriva de los trofoblastos y la constitución cromosómica fetal y las capas de la placenta no siempre están correlacionadas, lo que lleva a una posible clasificación errónea en algunas mujeres (18). Asimismo, la interpretación del test necesita una fracción fetal mínima y una baja fracción fetal puede aparecer por diferentes razones técnicas y biológicas. Las bajas fracciones fetales se han asociado con un mayor riesgo de T13, T18 y T21, algo que debería explorarse y discutirse en mayor profundidad en vista de los hallazgos actuales, ya que podrían tener implicaciones importantes en la precisión y exactitud de estos tests. El remuestreo de los casos de baja fracción fetal es otra cuestión que debería reflejarse y evaluarse más a fondo, debido a que el remuestreo no es siempre eficaz y podría contribuir a retrasar el diagnóstico.

1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de la tecnología y sus indicaciones aprobadas?

En consonancia con la Directiva 98/70/EC, la evaluación de la conformidad por parte del organismo notificado se requiere únicamente para los productos comercializados que están diseñados para evaluar T21 (Anexo II lista B). La declaración de conformidad para el marcado CE se puede hacer mediante una declaración de conformidad de garantía de calidad total (Anexo IV) o mediante un examen CE “de tipo” (Anexo V) acompañado de la verificación CE o la declaración de conformidad CE (garantía de calidad en la producción) (Anexo VI). Para el resto de determinaciones de trisomía, a las empresas se les exige que cumplan únicamente con los requisitos generales para dispositivos médicos in vitro (Anexo III).

La mayoría de los test comercializados se ofrecen para el cribado de las trisomías T21, T18, T13 y de los cromosomas sexuales, aunque varias empresas ofrecen paneles de test de ADNflc ampliados a otras anomalías raras cromosómicas y a síndromes de microdelección. Dependiendo de los tests, pueden estar disponibles para embarazos únicos, gemelares, con donante de óvulos o con fecundación in vitro. La indicación y el protocolo de cribado primario propuesto para la utilización del test ADNflc difieren

en los diferentes tests. Si bien la mayoría de los tests se proponen para su uso en todas las mujeres embarazadas que han optado por un cribado prenatal para T21, T18 y T13, algunos destacan la relevancia especial en embarazos de alto riesgo (≥ 35 años, riesgo mayor que se basa en métodos de detección, anomalías ecográficas, embarazos anteriores con aneuploidía, riesgo congénito, u otras causas médicas). Varios análisis, entre ellos IONA[®] y Verifi[™], especifican que estas pruebas no pretenden ser la única base de diagnóstico (19, 20). El PrenaTest[®] indica que se debería usar junto con la evaluación ecográfica. Ninguna de las pruebas está indicada como prueba diagnóstica. En la tabla 4 del documento de EUnetHTA se presenta un resumen de la información sobre el tipo de marcado CE que presentan varios de las pruebas disponibles en el mercado.

1.2.3 Utilización

¿Cuál es nivel de utilización de la tecnología?

Aunque los laboratorios comerciales no han publicado datos oficiales con relación a la aceptación real, los cálculos para el año 2016 indican que más de 3 millones de embarazos en todo el mundo han sido cribados mediante ADNflc. Según un análisis de investigación de mercado, se espera que el mercado crezca a una tasa de 17.44 % por año para 2016-2020 (*Research and Markets, Global non-invasive prenatal testing market 2016-2020*) (21).

1.2.4 Requerimientos de la técnica

¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza la nueva tecnología?

Como prueba de cribado, se incluiría en el programa de cribado prenatal y la solicitaría el ginecólogo. Para su determinación se requeriría una muestra de sangre, que debería ser extraída y enviada al laboratorio de análisis correspondiente. Las gestantes a las que se les ofrezca el cribado precisan de una información adecuada antes y durante todo el proceso, para que su participación se realice en base a una decisión adecuada.

¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de la tecnología?

Las muestras para las pruebas séricas tradicionales se analizan en laboratorios de bioquímica estándar. Las muestras de ADNflc frecuentemente se

recogen de forma local, pero se envían a laboratorios externos, que están equipados para gestionar la extracción del ADNfbc. La implementación local requeriría un laboratorio adecuado para flujos de trabajo moleculares, como por ejemplo un laboratorio de genética clínica. Deberían estar presentes equipos generales de laboratorio, tal como termocicladores, frigorífico, congelador, pipetas y un sistema de extracción capaz de purificar ADNfbc del plasma. Los tests basados en la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction-PCR) necesitan áreas diferenciadas para el trabajo pre-PCR y post-PCR, las cuales deben cumplir unos requisitos específicos con respecto a la temperatura (20 °C-24 °C), humedad (30 %-80 %), filtrado de la presión y entorno del área, fuentes de agua y eliminación de residuos líquidos peligrosos. Tanto los análisis bioquímicos como los test de ADNfbc deben estar manejados por personal de laboratorio especializado que trabaje de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes y en consonancia con las buenas prácticas de laboratorio.

Las empresas de análisis suministran el equipo adicional que, según la empresa, puede incluir kits de reactivos y software de análisis y aplicación.

1.2.5 Financiación de la tecnología

¿Cuál es el nivel de cobertura de la tecnología?

En la actualidad el test de ADNfbc se encuentra disponible en la mayor parte de los países europeos, aunque en muchos de ellos solo de manera privada. En algunos países como el Reino Unido y Dinamarca, el test de ADNfbc se reembolsa en su totalidad en el cribado contingente para mujeres con alto riesgo en CCPT, en otros como Suiza y Francia se plantea para gestaciones de riesgo intermedio a alto (riesgo > 1: 1000), aunque solo para T21 en este último caso. En Bélgica y Países Bajos, el test de ADNfbc está ahora accesible para todas las mujeres embarazadas. En este último país, al igual que en el Reino Unido, el test de ADNfbc se ofrece como parte de un estudio de investigación sobre implementación. En Bélgica solo cubre la trisomía 21. En la tabla 1 se proporciona un resumen de las recomendaciones de reembolso en distintos países europeos

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de reembolso para pruebas prenatales no invasivas en países europeos

País y organismo emisora	Estado de la recomendación	Nivel de reembolso
Reino Unido, Comité Nacional de Cribado	Positiva para T21, T13 y T18 (cribado contingente en mujeres de alto riesgo).	Inicio de la aplicación en 2018 durante un período de 2 años de estudio. Reembolso total en contingente con riesgo superior a 1:150 en CCPT).
Bélgica, Ministerio de Sanidad	Positiva para T21.	Reembolso total o casi total en todas las mujeres embarazadas (8 € de gastos varios).
Dinamarca	Positiva para T21, T13 y T18.	Reembolso total en contingente para mujeres en alto riesgo (riesgo 1:300 en CCPT).
Francia, Autoridad Nacional Francesa de la Salud (HAS)	Positiva para T21.	Reembolso total en contingente con riesgo superior a 1:1000 en CCPT.
Alemania, Comité Federal Conjunto (GBA)	En marcha.	No existe reembolso en la actualidad, aunque según un informe preliminar está previsto su reembolso en contingente. Recogida de datos prevista. Se ofrece de manera privada.
Grecia	Sin programa nacional.	Privado.
Irlanda	Sin programa nacional.	Privado.
Italia, Plan Nacional de Genómica	Positiva para T21, T13 y T18.	No existe reembolso en la actualidad. Se ofrece de manera privada.
Países Bajos, Ministerio de Sanidad	Positiva para T21, T13 y T18.	La aplicación del estudio de investigación Trident 2 del gobierno se inició en 2017 para un período de 3 años, opción entre CCPT y test de ADNflc primaria. Reembolso total para mujeres en riesgo superior a 1:200 en CCPT, 170 € gastos varios en riesgo inferior a 1:200.
Noruega, Dirección general de la Salud	Positiva para T21, T13 y T18.	Reembolso en contingente.
Polonia	Sin programa nacional.	Privado.
Suecia, Comité Nacional Sueco de la Salud y Bienestar	Sin programa nacional.	No existe reembolso. Se ofrece de manera privada.
España	En marcha.	Se reembolsa en algunas regiones. Se ofrece de manera privada.
Suiza, Oficina Federal de la Salud Pública (FOPH/BAG)	Positiva para T21, T13 y T18.	Reembolso total en cribado de contingente con riesgo superior a 1:1000 en CCPT con tecnologías basadas en NGS solamente (Analysenliste 1.7.2017 BAG).

Abreviaturas: CCPT=cribado combinado del primer trimestre; NGS= secuenciación de nueva generación; ADNflc= ADN fetal libre celular. Fuentes: archivos / información de presentación proporcionada por los fabricantes.

2 Alcance y objetivo

2.1 Objetivos principales

El objetivo de este informe es evaluar la seguridad y efectividad relativa de diferentes estrategias de cribado con ADNflic para la detección de T21, T18 y T13. En la tabla 2 se presenta la pregunta de investigación con formato PICO (población, intervención, comparador, medidas de resultado), y el diseño de los estudios, que serán los que definan los criterios de inclusión/exclusión.

Tabla 2. Pregunta PICO y diseño de los estudios

Descripción	Explicación
Población	Mujeres embarazadas con al menos 8-9 semanas de gestación que deciden someterse a pruebas de cribado prenatal de anomalías cromosómicas.
Intervención	A efectos del actual informe se consideran cinco posibles escenarios: 1. Test ADNflic como prueba de primera línea (reemplazo total del CCPT). 2. Test ADNflic como prueba complementaria al CCPT en población de alto riesgo (>1/ 250-300). 3. Test ADNflic como prueba complementaria al CCPT en población de riesgo intermedio a alto (1/300-1/1000). 4. Test ADNflic como parte del CCPT (reemplazo de las pruebas serológicas). Los embarazos únicos y generales serán evaluados de forma independiente debido al diferente comportamiento de las pruebas en estas poblaciones.
Comparador	Test combinado bioquímico-ecográfico del primer trimestre (CCPT).
Estándar de referencia	<ul style="list-style-type: none">• Estudio cromosómico o cariotipado.• Examen clínico y/o seguimiento del recién nacido.

Descripción	Explicación
Medidas de resultado	<p>Se determinará la efectividad través de la validez diagnóstica (variables intermedias) pero también en términos de medidas de resultado pertinentes para la mujer embarazada y/o feto.</p> <p>Efectividad diagnóstica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad (S). • Especificidad (E). • Valor Predictivo Positivo (VPP). • Valor Predictivo Negativo (VPN). <p>Efectividad en medidas de resultado pertinentes para la mujer embarazada y/o feto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el número de niños con T21, T18 y T13 no dignósticados. • Disminución en el número de abortos espontáneos o mortinatos con estas cromosopatías. • Disminución en las complicaciones o abortos inducidos por las pruebas invasivas. • Reducción en el número de pruebas invasivas. <p>La seguridad se analizará atendiendo a variables intermedias, así como en función de las posibles repercusiones sobre la población cribada.</p> <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de falsos positivos (FP). • Tasa de falsos negativos (FN). • Aumento en el número de niños que nacen con otras cromosopatías graves no diagnosticadas. • Aumento en el número de interrupciones involuntarias de otras cromosopatías de resultado incierto. • Rendimiento de la prueba: tasa de fallos y resultados inciertos. <p>Se evaluarán también las cuestiones organizativas, éticas y sociales y otras variables de resultado pertinentes, como la ansiedad.</p> <p>Aspectos organizativos, éticos y sociales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finalización del cribado antes de las 15 semanas de gestación. • Consejo genético antes y después del cribado. • Costes relacionados con el procedimiento.
Diseño del estudio	<p>Se incluyen ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de pruebas diagnósticas y registros. También se incluyen revisiones, estudios cualitativos y documentos de consenso sobre cuestiones organizativas, éticas y sociales.</p>

3 Método

3.1 Metodología de elaboración del informe

De febrero a marzo de 2017 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica en Medline (PubMed), Embase (OVID SP), la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Web of Science* y la Biblioteca Cochrane (Wiley). Se revisaron también los repositorios de guías (*Guidelines International Network* (GIN), *National Guideline Clearinghouse*, *TRIP database*, *Australian Clinical Practice Guidelines*, *American College of Physicians* (ACP) Website, *CPG Infobase*) para identificar guías potencialmente relevantes. No se aplicaron restricciones en cuanto al tiempo o el tipo de estudios en ninguno de los campos. Para localizar ensayos clínicos y proyectos de investigación en marcha se buscó en el *ClinicalTrials.gov*, el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (UE), la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP) y el Portal de Ensayos Clínicos del Reino Unido. Las búsquedas generales en Internet y las búsquedas manuales de citas fueron empleadas como fuentes de información complementarias. Además, se contactó con los fabricantes identificados en el momento de la búsqueda para obtener más información relacionada con el marcado Conformité Européenne (CE) de los test de ADNflc (tipo de producto con marcado CE e indicaciones) y características de la tecnología. En el Apéndice 1 del informe completo de EUnetHTA se pueden encontrar las tablas detalladas que contienen las estrategias de búsqueda (22).

Dos autores independientes revisaron y seleccionaron los resúmenes relevantes de acuerdo con la pregunta PICO. Los artículos potencialmente relevantes fueron leídos a texto completo, y los estudios incluidos/excluidos atendiendo a los criterios de elegibilidad previamente establecidos. Se excluyeron los estudios que no proporcionaban datos sobre resultados relevantes o que se consideraban que tenían un riesgo de sesgo inaceptable o dudas respecto a la aplicabilidad. Los motivos específicos para la exclusión fueron los siguientes: poblaciones mixtas con criterios de selección de pacientes poco claros; cohortes retrospectivas o diseño de casos y controles; falta de información sobre el test índice o el estándar de referencia; falta de evaluación independiente del test índice o el estándar de referencia; estándar de referencia inadecuado en la mayor parte de la población. La selección fue realizada de forma independiente y las discrepancias entre los autores se resolvieron por consenso. En el dominio de la efectividad clínica

y la seguridad, los datos relevantes fueron extraídos y registrados en tablas de evidencia por un autor de Avalia-t y revisados por otro. Ambos pasos fueron verificados por el coautor.

Se utilizó la herramienta QUADAS-2 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios diagnósticos [27]. El nivel de calidad de la evidencia se evaluó utilizando el sistema The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [28]. Se proporcionó un análisis descriptivo de los datos para todos los resultados relevantes de estos dominios. La evaluación de la calidad de la evidencia fue realizada por los dos autores por separado. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Todo el proceso fue revisado por el coautor.

En el informe completo de EUnetHTA se proporciona una descripción detallada de la metodología utilizada para la elaboración del informe (22).

3.1.1 Metodología de adaptación del informe

Se procedió a la adaptación del informe realizado en el marco de colaboración de EUnetHTA, “Screening o fetal trisomies 21, 18 and 13 by non invasive prenatal testing” siguiendo las recomendaciones de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la RedETS.

De modo que se incorporaron los principales resultados del informe realizado previamente, añadiendo estadísticas y datos nacionales para contextualizar la información y adaptarla al ámbito del SNS. En base a estos datos se realizó un análisis de impacto presupuestario de las diferentes estrategias de cribado prenatal.

4 Resultados de seguridad

4.1 ¿Cuál es la tasa de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) en relación al comparador? ¿Cuál es la tasa de fallos del test y cómo influye en la tasa de FP y FN?

4.1.1 Síndrome de Down (T21)

4.1.1.1. ADNflc como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT)

En conjunto, siete estudios proporcionaron datos de seguridad sobre el test de ADNflc como prueba de cribado de primera línea para el T21 (n = 135 957 mujeres). En la tabla 12 del informe completo de EUnetHTA se resumen las principales características y resultados de seguridad de los estudios incluidos. Además se aporta información detallada en el apéndice 1 (tablas A2-A5 (22)). De acuerdo con estos estudios, la frecuencia de FP y FN fue del 0.06 % (78 FP) y 0.004 % respectivamente. Los cuatro estudios pareados que proporcionaron un análisis comparativo del test de ADNflc versus CCPT (23-26), mostraron tasas de FP más altas con el CCPT que con el test de ADNflc. La tasa de FP osciló entre el 3.6 % y el 6.7 % para el CCPT y fue inferior al 0.3 % para el test de ADNflc en todos los estudios recuperados. Tres de estos estudios (24-26) mostraron una tasa de cero o próxima a cero en FP. La tasa de FN obtenida con el CCPT fue superior que con el test de ADNflc en dos estudios (24, 25): 14.3 % y 21 % versus 0 %. En los otros dos estudios (23, 26), la tasa de FN fue cero con ambos métodos de prueba. Los resultados individuales de cada uno de los estudios que evalúan test de ADNflc como prueba de primera línea se describen en la tabla 12 del informe completo (22).

La proporción de resultados fallidos (*no-call*) al emplear el test de ADNflc en los cuatro estudios comparativos varió de 0.5 % a 3 %. Dos de estos estudios proporcionaron la incidencia de aneuploidías en estas muestras (24, 26), por lo que fue posible estimar las tasas de FP y FN que resultarían de considerar estos embarazos como alto riesgo o bajo riesgo de presentar aneuploidía. En el primer supuesto, la tasa de FP aumentaría a 1.79 % y 3 % en los estudios correspondientes. En el segundo supuesto, la

tasa de FN aumentaría a 5.88 % y 7.3 %, respectivamente. En el estudio de Quezada et al. (26) la tasa estimada de FN para el test de ADNflc superaría la del CCPT (5.88 % vs. 0 %).

4.1.1.2. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de alto riesgo.

De los 24 estudios incluidos que proporcionaron datos sobre el test de ADNflc como prueba de segunda línea para el T21 (101 226 mujeres), solo seis mostraron casos de FP cuando se verificaron frente a pruebas invasivas y/o seguimiento de la gestación (27-33). La tasa de FP fue inferior al 0.5 % en todos estos estudios. La tasa media global de FP en toda la población fue del 0.03 % (10/28 591) (ver tabla 13 del informe de EUnetHTA (22)).

La proporción de resultados fallidos/indeterminados osciló entre el 0.002 % y el 6.3 %. Solo uno de los estudios proporcionó hallazgos de aneuploidía en estas muestras sin respuesta. El FP recalculado considerando estas muestras indeterminadas como positivas sería del 4 % (31). Se informaron casos de FN en solamente cinco estudios (30, 31, 34-36). La tasa de FN en estos estudios osciló entre el 1.92 % y el 5.6 %. La tasa media fue del 0.017 % (2/28 591). Con el recálculo en el estudio de Persico et al. (31), clasificándose la falta de respuesta como negativos, la tasa de FN aumentaría a 5.4 %.

4.1.1.3. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de riesgo intermedio a alto

Solo un estudio recuperado evaluó la seguridad del test de ADNflc en población de alto riesgo e intermedio. La tasa de FP y FN en este estudio fue de 0.027 % y 2.3 %, respectivamente (37) (ver tabla 14 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.1.4. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos gemelares

Cinco estudios proporcionaron datos sobre seguridad en embarazos gemelares; dos de ellos presentaron tasas de FP en el test de ADNflc como una prueba primaria para el T21, variando estas desde 0.20 %-1.22 % (38, 39). Solo un estudio observó falsos negativos (tasa de FN: 7.7 %)(39). La tasa de fracaso varió entre el 0 % y el 4.8 %. El fracaso de la prueba no se documentó en dos estudios (40, 41) (ver tabla 15 del informe completo (22)).

4.1.2 Síndrome de Edwards (T18)

4.1.2.1. Test de ADNflc como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT)

Los seis estudios que proporcionaron datos sobre la seguridad del test de ADNflc como método de prueba primario para el T18 (n=135 378) mostraron 62 FP (0.04 %) y 6 FN (0.004 %). Los cuatro estudios comparativos presentaron tasas de FP más altas con el CCPT (0.3 % a 5.8 %) que con el test de ADNflc (0.006 % a 0.2 %). En el estudio de Norton et al. (24) la tasa de FN fue más alta en el CCPT que en el test de ADNflc (20 % vs. 10 %). Por el contrario, Quezada et al. (26) señalaron una tasa de FN más alta con test de ANDflc (10 % vs. 0 %). En los otros dos estudios, la tasa de FN fue cero en ambos abordajes (30, 41) (ver tabla 12 del informe de EUnetHTA (22)).

Al reanalizar los resultados de Norton et al. (24) considerando los resultados fallidos como casos de alto riesgo, la tasa de FP aumentó a 2.19 % frente al 0.3 % obtenido con el cribado combinado. La tasa de FN aumentó a 18.2 % cuando estos casos se consideraron de bajo riesgo, siendo la tasa de FN del 20 % con pruebas combinadas. Bianchi et al. (23) no observaron ningún T18 entre los casos sin respuesta.

4.1.2.2. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de alto riesgo

De los 21 estudios que analizaron el test de ADNflc como prueba de segunda línea para el T18 en embarazos únicos (n=27 999 mujeres), seis fueron casos de FP, variando las tasas entre 0.05 % y 0.21 % (27, 29, 30, 33, 34, 42). En conjunto, la tasa media de casos de FP en la población estudiada fue de 0.028 % (8/2799). La tasa de FP incluidos los datos sin respuesta del estudio de Persico et al (31) fue de 3.28 %. Cinco estudios informaron casos de FN, con tasas de FN de 0.33 % a 37.5 % (27, 29, 32, 36, 43) (Tasa media global: 0.05 %). La tasa de FN recalculada del estudio de Persico et al (31) fue de 13.3 % (ver tabla 13 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.2.3. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de riesgo intermedio a alto.

El único estudio recuperado mostró tasas de FP y FN de 0.11 % y 0 %, respectivamente (37). (ver tabla 14 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.2.4. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos gemelares de alto riesgo

Dos de los seis estudios sobre embarazos gemelares presentaron tasas de FP para el T18, de 0.20 %-1.22 % (38, 39). Solo un estudio observó falsos negativos (tasa de FN: 7,7 %)(39). Este último estudio señaló 3.58 % de casos de FP para el T18. La tasa de FN en T18 abarcó 25-50 % (40, 44) (ver tabla 15 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.3 Síndrome de Patau (T13)

4.1.3.1. Test de ADNflc como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT)

La tasa de FP obtenida para el T13 fue inferior con el test de ADNflc que con las pruebas combinadas en los tres estudios pareados (23, 24, 26), aunque en dos estudios fue más baja del 1 % con ambos abordajes (23, 24). La tasa de FN alcanzada en el test de ADNflc fue menor que la del CCPT en el estudio de Norton et al. (0 % vs. 50 %) y mayor en el estudio de Quezada et al. (26) (60 % vs. 0 %). La tasa de FN fue del 0 % en ambas opciones de prueba en el estudio de Bianchi et al. (23) (ver tabla 12 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.3.2. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de alto riesgo

Diecisiete estudios proporcionaron información sobre detección del T13 con el test de ADNflc (n = 23 760 participantes). De estos, solo cinco (29 %) informaron casos de FP. La tasa de FP observada en los estudios osciló entre el 0.02 % y el 0.24 % (27, 30, 33, 45) (tasa media global del 0.02 %). Cuando se recalculó, la tasa de FP en el estudio de Persico et al. (31) llegó hasta el 3.55 %. Tres estudios (32, 43, 46) identificaron casos de FN, y la tasa de FN abarcó en estos estudios del 12.5 % al 100 %. El valor medio fue de 0.021 % (5/23 760) (ver tabla 13 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.3.3. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de riesgo intermedio a alto

La tasa de FP y FN en el T13 excluidos los casos con resultados no concluyentes fue del 0.11 % y 50 % respectivamente (37) (ver tabla 14 del informe de EUnetHTA (22)).

4.1.3.4. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos gemelares de alto riesgo

Solo un estudio evaluó el T13 en embarazos gemelares y halló una tasa de FN del 100 % (no se especificó la tasa de FP) (44) (ver tabla 15 del informe de EUnetHTA (22)).

4.2 ¿Cuál es la influencia del test de ADNflc en la detección de otras anomalías cromosómicas o genéticas diferentes a las evaluadas en relación al comparador?

No se encontró evidencia para responder a la pregunta de comparación entre el test de ADNflc y las pruebas combinadas respecto al número de niños nacidos con otras afecciones/anomalías cromosómicas importantes no confirmadas (no se abordan en el cribado prenatal de aneuploidías), o al aumento en la interrupción voluntaria del embarazo para otras anomalías cromosómicas no confirmadas con importancia incierta (no se abordan en el examen de aneuploidías prenatal).

La única información comparativa disponible sobre alteraciones cromosómicas no detectadas proviene de los hallazgos del estudio de Norton et al. (24) sobre muestras con resultados no concluyentes y del estudio de Persico et al. (31), que presenta información sobre los resultados de cariotipos en casos que no fueron objeto del test de ADNflc. El estudio de Norton et al. (24) estableció que, aparte del T21, T18 y T13, el test de ADNflc omitió cuatro casos de triploidía, un caso de trisomía, 16 casos de mosaicismo, un caso de delección 11p y un caso de un cromosoma estructuralmente anormal que pudo haber sido detectado por cribado combinado estándar. Persico et al. (31) informaron ocho casos de defectos cromosómicos identificados por el cariotipo fetal que no son abordados por el test de ADNflc (trisomía 4 (47,XX+4), trisomía 47 (47,XX+22), delecciones en cromosomas 2, 4 y 16, duplicación en cromosoma 8, síndrome de Beckwith-Wiedemann y mosaicismo 45X0/46XY). Pergament et al. (47) encontraron tres casos de T21, cuatro casos de T18, dos casos de T13 y un caso de monosomía X en muestras sin resultados concluyentes del test de ADNflc, aunque este estudio, en el que se realizó el test de ADNflc como prueba primaria, no proporcionó resultados sobre pruebas combinadas.

Varios de los estudios de alto riesgo proporcionaron datos sobre anomalías de cromosomas sexuales (monosomía X, trisomía X, síndrome de Turner (45, X) o síndrome de Klinefelter (47, XXY)). Las tasas de FN en estas variaron entre 0 % y 100 % en los estudios incluidos.

5 Resultados de eficacia clínica

5.1 ¿Cuál es la validez diagnóstica del test de ADNflc (sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN))?

5.1.1 Síndrome de Down (T21)

5.1.1.1. Test de ADNflc como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT)

Ocho estudios con 136 544 mujeres embarazadas (885 casos aneuploides y 135 659 euploides) se incluyeron en el metaanálisis. En la tabla 2 del informe completo de EUnetHTA se proporciona un resumen de las principales características de los estudios incluidos; información detallada en el apéndice 1 (tablas A2-A5 (22)).

Utilizando el modelo bivariado de efectos aleatorios la estimación agregada de sensibilidad, calculada excluyéndose los abortos espontáneos, pérdidas fetales y resultados fallidos, fue de 99.3 % (intervalo de confianza (IC) 95 % del 97.8 %-99.8 %). La especificidad agrupada fue del 99.9 % (intervalo de confianza IC 95 % del 99.8 %-99.9). En los cuatro estudios comparativos en pares, el test de ADNflc mostró una sensibilidad mayor comparada con el cribado estándar (100 % vs. 94 %, respectivamente, $p < 0.001$). La especificidad también fue significativamente más alta (figura 2).

Figura 2. Forest plot de la S y E del test de ADNflc como prueba de primera línea en embarazos únicos

study	count	TP	FP	FN	TN	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)
Bianchi et al_2014	5	6	0	1941		■ 1.00 (0.99, 1.00)	—■ 1.00 (0.48, 1.00)
Comas et al_2014	4	1	0	319		■ 1.00 (0.98, 1.00)	—■ 1.00 (0.40, 1.00)
Norton et al_2015	38	9	0	15794		■ 1.00 (1.00, 1.00)	■ 1.00 (0.91, 1.00)
Perez-Pedregosa et al_2015	14	0	0	565		■ 1.00 (0.99, 1.00)	—■ 1.00 (0.77, 1.00)
Pergament et al_2014	58	0	0	905		■ 1.00 (1.00, 1.00)	■ 1.00 (0.94, 1.00)
Quezada et al_2015	32	1	0	2730		■ 1.00 (1.00, 1.00)	■ 1.00 (0.89, 1.00)
Song_2013	8	0	0	1733		■ 1.00 (1.00, 1.00)	—■ 1.00 (0.63, 1.00)
Zhang et al_2015	720	61	6	111594		■ 1.00 (1.00, 1.00)	■ 0.99 (0.98, 1.00)

El VPP en los estudios incluidos varió de 80 % a 100 %, excepto en el estudio de Bianchi et al. (23), que indicó un VPP de 45.5 %. El VPN fue superior al 99 % en todos los estudios incluidos en la evaluación. El VPP y el VPN fueron significativamente más altos en el test de ADNf1c que en el CCPT en uno de los dos estudios que proporcionaron un análisis estadístico comparativo de estos resultados (VPP del 80.9 % vs. 3.4 % y VPN del 100 % vs. 99.9 %) (24). No se encontraron diferencias en el otro estudio (23).

En conjunto, la calidad de la evidencia evaluada con el enfoque GRADE fue moderada en la sensibilidad y baja en la especificidad. En la tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)) se proporciona la tabla GRADE resumen de perfil de evidencia para seguridad y efectividad. La valoración individual de los sesgos se puede consultar en la tabla A8 del apéndice.

5.1.1.2. Test de ADNf1c como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de alto riesgo

Cuando se aplicó el modelo bivariado de efectos aleatorios, la sensibilidad agrupada calculada en base a los 24 estudios incluidos (1408 casos de aneuploidía y 99 818 casos de euploidia) fue del 99.2 % (IC 95 % del 98.59 %-99.56 %) excluyéndose los abortos espontáneos, pérdidas fetales y resultados no concluyentes/indeterminados. La especificidad alcanzó el 99.95 % (IC 95 % del 99.93 %-99.96 %) (figura 3). De manera similar a los resultados señalados para el conjunto de la población, el VPN fue ≥ 99 % en todos los estudios. El VPP fue del 100 %, excepto en seis estudios, en los que osciló entre 93.5 % y 98.8 % (27, 29, 30, 33, 34, 42, 48, 49).

Según el enfoque GRADE, la calidad de la evidencia de nuevo fue moderada en la sensibilidad y baja en la especificidad (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

Figura 3. Forest plot de la S y E del test de ADNflc para T21 como prueba contingente en embarazos únicos de alto riesgo

study	count	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% C)	Specificity (95% CI)
Benachi_2015	76	1	0	815		■ 1.00 (0.95, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Ehrlich_2011	39	1	0	409		■ 1.00 (0.91, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Jeon_2014	11	0	0	139		■ 1.00 (0.72, 1.00)	■ 1.00 (0.97, 1.00)
Ke_2015	17	0	0	2316		■ 1.00 (0.80, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Kim_2016	5	0	0	96		■ 1.00 (0.48, 1.00)	■ 1.00 (0.96, 1.00)
Korostelev_2014	47	0	0	635		■ 1.00 (0.92, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Lau_2012	11	0	0	97		■ 1.00 (0.72, 1.00)	■ 1.00 (0.96, 1.00)
Lee_2015	5	0	0	87		■ 1.00 (0.48, 1.00)	■ 1.00 (0.96, 1.00)
Liang_2013	40	0	0	372		■ 1.00 (0.91, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Ma_2016	38	0	0	2387		■ 1.00 (0.91, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Nicolaides_2013	25	0	0	204		■ 1.00 (0.86, 1.00)	■ 1.00 (0.98, 1.00)
Norton_2012	81	1	0	2887		■ 1.00 (0.96, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Oepkes_2016	29	2	1	1354		■ 0.97 (0.83, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Persico_2016	35	0	1	184		■ 0.97 (0.85, 1.00)	■ 1.00 (0.98, 1.00)
Porreco_2014	1373	0	3182			■ 1.00 (0.97, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Sanchez-Usabiaga_2018	0	0	256			■ 1.00 (0.40, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Song_2015	2	0	0	176		■ 1.00 (0.16, 1.00)	■ 1.00 (0.98, 1.00)
Stumm_2014	40	0	2	430		■ 0.95 (0.84, 0.99)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Verweij_2013	17	0	1	485		■ 0.94 (0.73, 1.00)	■ 1.00 (0.99, 1.00)
Wang_2015	24	0	0	882		■ 1.00 (0.86, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Willems_2014	51	0	1	2911		■ 0.98 (0.90, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Zhang_2015	624	39	5	71714		■ 0.99 (0.98, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)
Zhang_2016	3	0	0	84		■ 1.00 (0.29, 1.00)	■ 1.00 (0.96, 1.00)
Zhou_2014	36	2	0	7667		■ 1.00 (0.90, 1.00)	■ 1.00 (1.00, 1.00)

5.1.1.3. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de riesgo intermedio a alto

El único estudio incluido que evaluó esta estrategia de cribado mostró una sensibilidad del 97.7 % y una especificidad del 99.9 % (37). El VPP y el VPN fueron de 97.7 % y 99.9 % respectivamente. La calidad de la evidencia de este estudio fue moderada en la sensibilidad y especificidad (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.1.4. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (contingente) en embarazos gemelares

El metaanálisis de los cinco estudios que informaron sobre poblaciones de embarazos generales de alto riesgo (33 casos de aneuploidía y 1547 casos de euploidía), dio una sensibilidad agregada de 99.2 % (IC 95 % del 27.1 %-99.9 %) y una especificidad agregada de 99.8 % (IC 95 % del 98.5 %-99.9 %), excluidos los abortos espontáneos, pérdidas fetales y resultados no concluyentes/indeterminados (figura 4). Según los estudios revisados, el VPN del test de ADNflc fue superior al 99 % y el VPP fue del 100 % en tres estudios. Fosler et al. (38) y Bevilacqua et al. (39) encontraron unos VPP del 75 % y 85 %, respectivamente.

Figura 4. Forest plot de la S y E del test de ADNflic para el T21 como prueba contingente en embarazos gemelares

study	count	TP	FP	FN	TN	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)
Bevilacqua_2015	12	4	1	323		■ 0.99 (0.97, 1.00)	—■ 0.92 (0.64, 1.00)
Fosler_2015	6	1	0	472		■ 1.00 (0.99, 1.00)	—■ 1.00 (0.54, 1.00)
Huang_2014	9	0	0	180		■ 1.00 (0.98, 1.00)	—■ 1.00 (0.66, 1.00)
Lau_2013	1	0	0	11		—■ 1.00 (0.72, 1.00)	—■ 1.00 (0.03, 1.00)
Tan_2016	4	0	0	556		■ 1.00 (0.99, 1.00)	—■ 1.00 (0.40, 1.00)
Zhang_2015	5	2	0	397		■ 0.99 (0.98, 1.00)	—■ 1.00 (0.48, 1.00)

La calidad de la evidencia fue baja en la sensibilidad y muy baja en la especificidad debido a los escasos datos, el riesgo de sesgo y la imprecisión de las estimaciones (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.2 Síndrome de Edwards (T18)

5.1.2.1. Test de ADNflic como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT)

La estimación agrupada del metaanálisis de la sensibilidad, excluidos los abortos espontáneos, las pérdidas fetales y los resultados no concluyentes/ indeterminados, calculada según el modelo bivariado de efectos aleatorios (234 casos de T18 y 135 405 casos de euploidía) fue del 97.4 % (IC 95 % del 94.4 % - 98.8 %) y la especificidad fue de 99.90 % (IC 95 %: del 99.87 % a 99.97 %) (figura 5). Sin embargo, las estimaciones de los parámetros no fueron fiables debido a la dispersión de los datos y al bajo número de casos de trisomía comparados a los casos sin trisomía (234 casos de aneuploidía T18 y 135 405 casos de euploidía).

Figura 5. Forest plot de la S y E del test de ADNflic para el T18 como prueba de primera línea en embarazos únicos

study	count	TP	FP	FN	TN	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)
Bianchi et al_2014	2	3	0	1947		■ 1.00 (1.00, 1.00)	—■ 1.00 (0.16, 1.00)
Norton et al_2015	9	1	1	15830		■ 1.00 (1.00, 1.00)	—■ 0.90 (0.55, 1.00)
Perez-Pedregosa et al_2015	14	0	0	565		■ 1.00 (0.99, 1.00)	—■ 1.00 (0.77, 1.00)
Pergament et al_2014	25	1	1	939		■ 1.00 (0.99, 1.00)	—■ 0.96 (0.80, 1.00)
Quezada et al_2015	9	5	1	2730		■ 1.00 (1.00, 1.00)	—■ 0.90 (0.55, 1.00)
Song_2013	2	1	0	1738		■ 1.00 (1.00, 1.00)	—■ 1.00 (0.16, 1.00)
Zhang et al_2015	167	51	3	111594		■ 1.00 (1.00, 1.00)	■ 0.98 (0.95, 1.00)

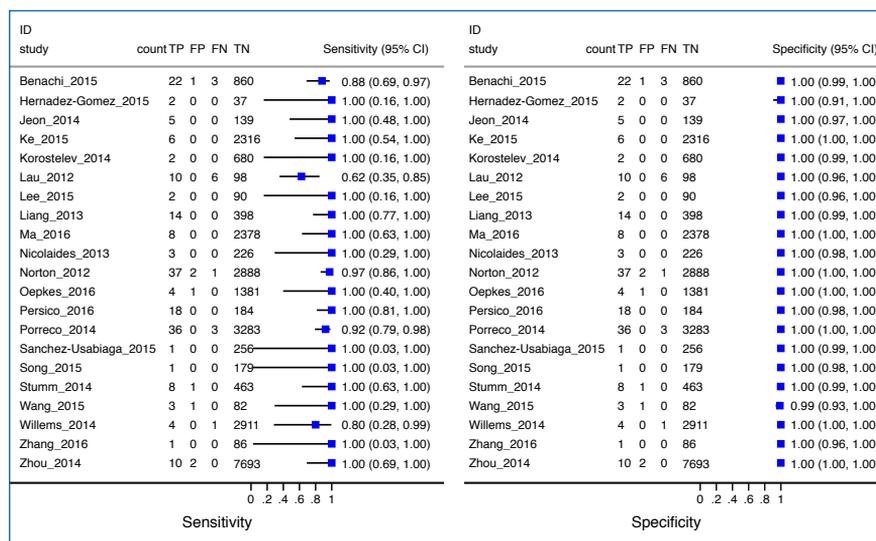
El VPP señalado en estudios individuales osciló entre 40 % y 100 %. El VPN fue de más del 99.9 % en todos los estudios. El VPP en el estudio de Norton et al. (24) disminuiría del 90 % al 2 % si se recalculara teniendo en cuenta los resultados no concluyentes/indeterminados como casos positivos. En el estudio de Pergament et al. (47) disminuiría de 96.1 % a 28.8 %. El VPN permanecería en más del 99 % en todos los estudios.

La calidad de la evidencia fue baja/muy baja en la sensibilidad y especificidad debido a los casos dispersos, alto riesgo de sesgo y/o imprecisión de las estimaciones (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.2.2. Test de ADNfíc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de alto riesgo

La sensibilidad agrupada fue de 96.86 % (IC 95 % del 88.35 %-99.21 %) y la especificidad agrupada fue de 99.97 % (IC 95 % del 99.93 %-99.98 %), excluidos abortos espontáneos, pérdidas fetales y resultados no concluyentes/indeterminados. El modelo no fue fiable debido a la falta de variabilidad en la especificidad y al gran número de celdas con valores cero (211 casos de T18 y 26 636 casos de euploidía) (figura 6).

Figura 6: Forest plot de la S y E del test de ADNfíc para T18 como prueba contingente en embarazos únicos de alto riesgo



El VPN en mujeres de alto riesgo fue $\geq 99\%$, excepto en el estudio de Lau et al. (43), en el que se señaló un 94.2 %. El VPP fue del 100 % en la mayoría de los estudios, aunque en siete estudios varió entre 66.7 % y 95.6 % (27, 29, 30, 33, 34, 42, 48, 49). En el estudio de Persico et al. (31), el VPP disminuyó del 100 % al 65.2 % cuando se consideraron como casos positivos los resultados no concluyentes/indeterminados. Suponiendo lo contrario, el VPN disminuyó del 100 % al 99.2 %.

La calidad de la evidencia fue baja/muy baja debido a la presencia de riesgo de sesgo, sesgo de publicación y/o imprecisión de las estimaciones (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.2.3. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de riesgo intermedio a alto

La sensibilidad para el T18 en el único estudio incluido, sin excluir los resultados no concluyentes/indeterminados, fue del 87.5 %. El VPP fue del 84 % y el VPN del 99.9 %. No se detectaron tres casos de T18 (12.5 %) porque la prueba no proporcionó resultado (37). La calidad de la evidencia fue baja en la sensibilidad y moderada en la especificidad (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.2.4. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (contingente) en embarazos gemelares

Ninguno de los estudios proporcionó datos sobre resultados no concluyentes/indeterminados.

Solo tres estudios evaluaron el T18. Los resultados de estos estudios son discordantes. Mientras que Bevilacqua et al. (74) encontraron una sensibilidad del 100 %, esta alcanzó el 75 % en el estudio de Sarno et al. (39), y Huang et al. (75) señalaron un valor del 50 %. La especificidad observada en los estudios recuperados (74, 75) fue del 96 %-100 %. El VPN del test de ADNflc en el T18 fue superior al 99 %. El VPP fue de 100 % en un estudio (75) y 29.4 % en otro (74). Ninguno de los estudios proporcionó datos sobre resultados no concluyentes/indeterminados. Los resultados de los estudios originales se pueden consultar en la tabla 9 del informe de EUnetHTA (22)).

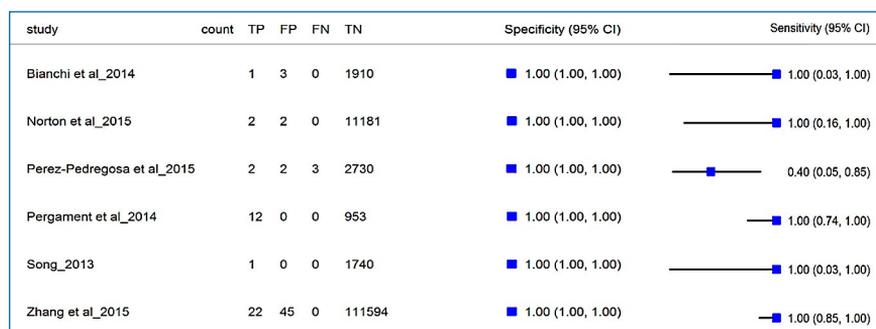
La calidad de la evidencia fue muy baja debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión de las estimaciones. (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.3 Síndrome de Patau (T13)

5.1.3.1. Test de ADNflic como prueba de primera línea en embarazos únicos (reemplazo total del CCPT)

El modelo bivariado de efectos aleatorios mostró una sensibilidad agrupada de 98.8 % (95 % IC del 1.41 %-100 %) y una especificidad agregada de 99.9 % (95 % IC del 99.94 %-99.97 %), excluyendo abortos espontáneos, pérdidas fetales y resultados no concluyentes/indeterminados. El modelo fue inestable debido al gran número de ceros en las tablas de contingencia (43 casos de aneuploidía y 130 160 casos de euploidia) (figura 7).

Figura 7. Forest plot de la S y E del test de ADNflic para T13 como prueba de primera línea en embarazos únicos



El VPP calculado a partir de los resultados del estudio osciló entre el 32.8 % y el 50 %, excepto en dos estudios que reflejaron una tasa del 100 %. El VPN fue superior al 99 % en todos los estudios. El VPP recalculado considerando los resultados no concluyentes como muestras positivas fue del 0.8 % en el estudio de Norton et al. (24) y 14.4 % en el estudio de Pergament et al. (47). El VPN fue superior al 99.8 % en todos los casos.

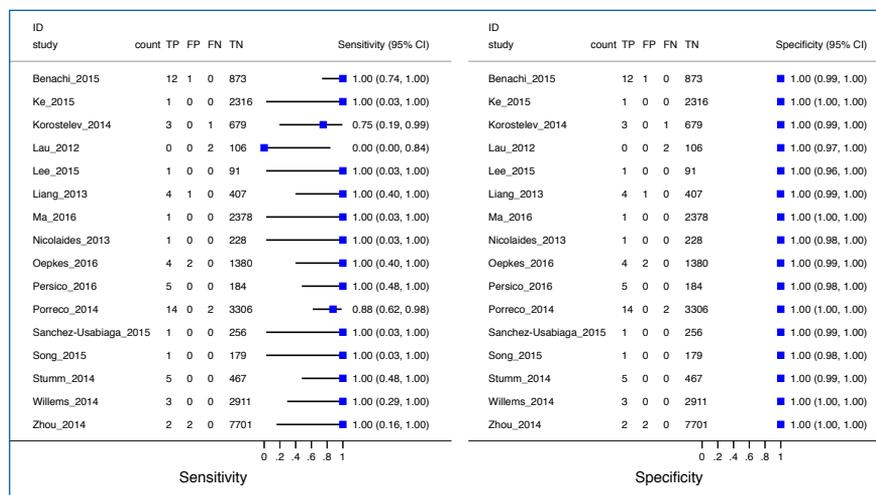
La calidad de la evidencia fue baja/muy baja en la sensibilidad y especificidad debido a los casos dispersos, alto riesgo de sesgo y/o imprecisión de las estimaciones (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.3.2. Test de ADNflic como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de alto riesgo

El modelo bivariado de efectos aleatorios mostró una sensibilidad agrupada de 97.67 % (IC 95 % del 59.68 %-99.91 %) y una especificidad agregada de 99.98 % (IC 95 % del 99.92 %-99.99 %). El modelo fue de nuevo

relativamente inestable debido al gran número de ceros en las tablas de contingencia (63 casos de T13 y 23 468 casos de euploidía) (figura 8).

Figura 8. Forest plot de la S y E del test de ADNflc para T21 como prueba contingente en embarazos únicos de alto riesgo



El VPN del test de ADNflc en el cribado del T13 fue superior al 99 % en todos los estudios. El VPP fue sustancialmente diferente entre los estudios (50 %-100 %). El VPP fue 0 % en un estudio debido a la falta de casos positivos (43). En el estudio de Persico et al. (31), el VPP se reduciría de 100 % a 40 % si los resultados no concluyentes se incluyeran en el análisis como casos positivos; el VPN permanecería igual con este supuesto. El VPN disminuiría del 100 % al 99.6 % si los resultados no concluyentes se clasificaran como casos negativos; el VPP no cambiaría.

La calidad de la evidencia fue baja o incluso muy baja debido a la presencia de riesgo de sesgo, sesgo de la publicación y/o imprecisión de la estimación de la sensibilidad (ver tabla 1 del informe completo de EUnetHTA (22)).

5.1.3.3. Test de ADNflc como prueba de segunda línea (prueba contingente) en embarazos únicos de riesgo intermedio a alto

La sensibilidad y la especificidad en el estudio identificado fueron de 50 % y 99.9 %, respectivamente. El VPP y el VPN fueron de 33.3 % y 99.9 %, respectivamente (37).

6 Resultados de efectividad comparada

6.1 ¿Cuál es la estrategia de cribado que presenta mayor validez diagnóstica?

6.1.1 Cribado poblacional con test de ADNflc versus CCPT como única prueba de cribado en embarazos únicos

La información disponible para el T21, T18 y T13 proviene de cuatro estudios incluidos. Según estos estudios, el test de ADNflc logró una especificidad significativamente mayor que el cribado combinado de T21, T18 y T13. La sensibilidad fue similar entre ambos métodos de detección para el T13 y T18; sin embargo, el test de ADNflc mostró una mayor sensibilidad en el T21 comparada con el cribado estándar (100 % vs. 94 %, $p < 0.001$ respectivamente) (ver tabla 10 del informe completo de EUnetHTA (22)).

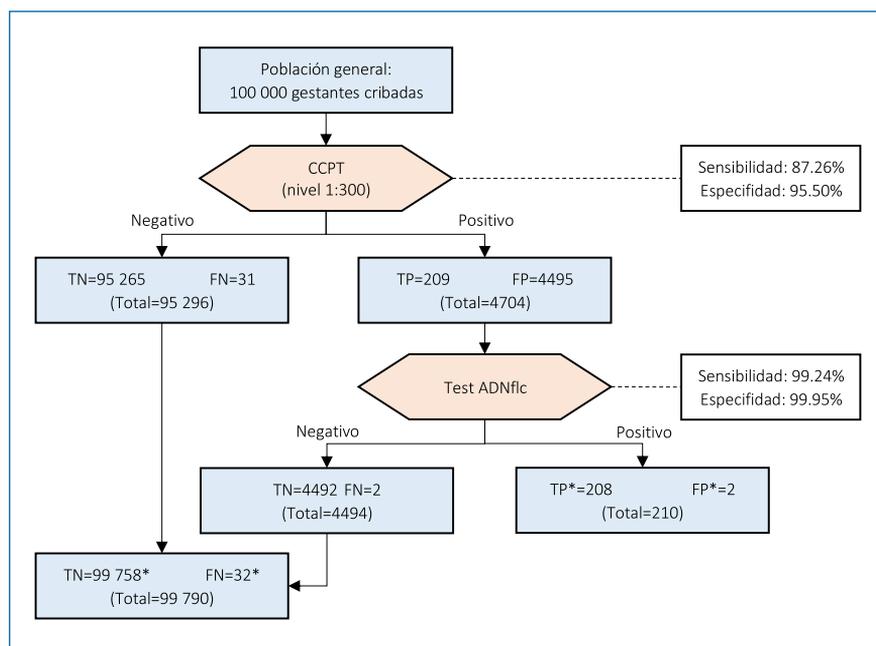
Con respecto al VPP y al VPN, solo dos estudios proporcionaron análisis estadísticos entre ambas pruebas de detección. Norton et al. (31) encontraron que el VPP y el VPN en el T21 eran superiores con el test de ADNflc que con el cribado combinado (VPP de 80.9 % vs. 3.4 % y VPN de 100 % vs. 99.9 %); Bianchi et al. (30) no encontraron ninguna diferencia. Respecto a las otras dos trisomías evaluadas, solo Norton et al. (31) indicaron que el VPP en T18 era mayor con el test de ADNflc que con el cribado combinado (90.0 % vs. 14.0 %). No hubo diferencias en el VPN para T18 o el VPP o VPN para T13.

6.1.2 Cribado poblacional del T21 con test ADNflc como prueba contingente para embarazos de alto riesgo versus CCPT como única prueba de cribado

No existe evidencia directa sobre la comparación de las dos estrategias de cribado. Para el T21, se utilizaron modelos de simulación para comparar las estrategias de cribado con test de ADNflc versus la práctica de cribado actual en términos de sensibilidad y especificidad. La modelización no se consideró apropiada para las otras dos aneuploidías dada la ausencia de datos de calidad en el CCPT y el test de ADNflc.

Las estimaciones de sensibilidad y especificidad del CCPT en el T21 se basaron en los datos de la revisión Cochrane. Atendiendo a los datos proporcionados en las tablas 2x2 de esta revisión Cochrane (50), la sensibilidad agrupada del CCPT para el nivel de riesgo de 1:300 se estimó en 87.26 % (IC 95 % del 85.18 %-89.09 %). La especificidad agrupada estimada fue de 95.50 % (IC 95 % del 94.86 %-96.05 %). Suponiendo una prevalencia del T21 de 24 en 10 000 (datos de EUROCAT) (1) y considerando que todas las mujeres con resultado positivo en el CCPT harían el test de ADNfbc, la sensibilidad estimada de la estrategia complementaria (CCPT más test de ADNfbc) para una cohorte hipotética de 100 000 mujeres, calculada según los datos agrupados de alto riesgo, sería de 86.8 % (IC 95 % del 82.2 %-90.4 %). La especificidad estimada sería del 100 % (IC 95 % del 99.9 %-100 %). El VPP sería de 99.1 % (IC 95 % del 96.7 %-99.7 %) y el VPN sería de 100 % (IC 95 % del 99.9 %-100 %). El escenario hipotético empleado para calcular la sensibilidad y la especificidad del test de ADNfbc como una prueba complementaria se muestra en la figura 9.

Figura 9. Resultados del cribado en un escenario hipotético de empleo del test de ADNfbc como prueba complementaria



Abreviaturas: CCPT= cribado combinado del primer trimestre; FN=falsos negativos; FP=falsos positivos; ADNfbc= ADN fetal libre circulante; TN=verdaderos negativos; TP=verdaderos positivos.

* Los resultados que se muestran podrían parecer incorrectos debido a que el cálculo de los valores positivos y negativos para la estrategia complementaria (CCPT y test de ADNfbc) se realizó usando todos los decimales para evitar errores de redondeo.

6.1.3 Cribado poblacional del T21 con test de ADNflc como prueba contingente para embarazos de riesgo intermedio-alto versus CCPT como única prueba de cribado (embarazos únicos)

La información existente no es adecuada para hacer ningún tipo de estimación.

6.1.4 Cribado poblacional del T21 con test de ADNflc como prueba contingente para embarazos gemelares de riesgo intermedio-alto versus CCPT como única prueba de cribado

La información existente no es adecuada para hacer ningún tipo de estimación.

6.2 ¿Cómo afecta el cribado prenatal con el test de ADNflc a la frecuencia de recién nacidos con aneuploidías?

Dada la naturaleza sensible del cribado prenatal, debido a su asociación con el aborto inducido, la frecuencia de recién nacidos con T13, T18 y T21 no se consideró un criterio de valoración relevante. El resultado que se consideró relevante para este fin fue la influencia del test de ADNflc en la reducción del número de niños nacidos con T13, T18 y T21 no diagnosticados, pero ninguno de los estudios proporcionó datos apropiados para evaluar este resultado.

6.3 ¿Cómo afecta el cribado prenatal con el test de ADNflc en la evolución de la gestación?

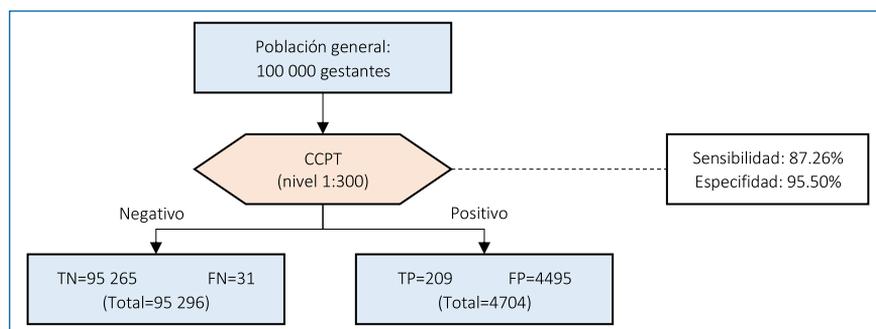
Los estudios incluidos no proporcionaron datos sobre la reducción en pruebas invasivas (amniocentesis o BVC). Las estimaciones de T21 en los embarazos únicos se realizaron basándose en modelos de simulación. La modelización no se consideró para las otras dos trisomías (T18 y T13) o embarazos gemelares dada la baja calidad de la evidencia.

6.3.1 Cribado poblacional del T21 con test de ADNflc versus CCPT como prueba única

En las figuras 10 y 11 se representan los resultados derivados de dos escenarios hipotéticos: 1) empleando únicamente la CCPT y 2) empleando

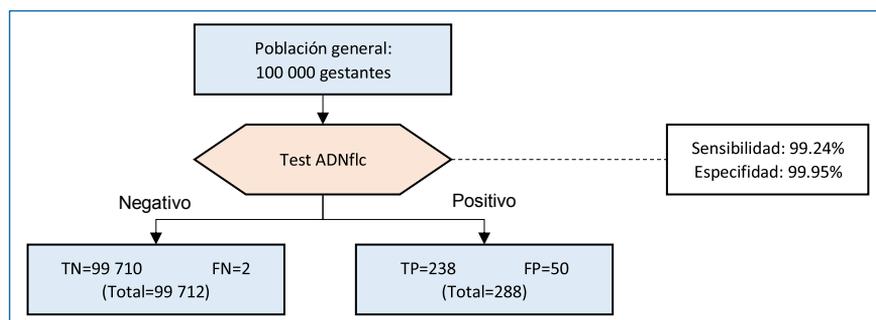
solo el test de ADNfbc. En el escenario extremo de utilizar solo el test de ADNfbc vs. CCPT con el nivel de riesgo 1:300, se podría esperar que la tasa de detección aumentase ligeramente (29 casos más detectados en 100 000 mujeres embarazadas) y que el test de ADNfbc redujese las pruebas invasivas, debido a que la especificidad del CCPT (95.5 %) es mucho más baja que la del test de ADNfbc. Aunque es irreal suponer que todas las 4704 mujeres que diesen positivo con el CCPT (4.7 %) aceptasen pruebas invasivas en comparación con las 288 que se sometieron al test de ADNfbc (0.003 %), este escenario es capaz de demostrar que la introducción del test de ADNfbc muy probablemente reduciría el número de pruebas invasivas. Incluso si solo una pequeña proporción de mujeres con resultado positivo del CCPT recibieran pruebas invasivas, el número de pruebas invasivas en ambos escenarios que utilizan el test de ADNfbc es mucho más pequeño.

Figura 10. Resultados en un escenario hipotético de uso del CCPT como única prueba de cribado



Abreviaturas: CCPT=cribado combinado del primer trimestre; FN= falsos negativos; FP=falsos positivos; TN=verdaderos negativos; TP=verdaderos positivos.

Figura 11. Resultados en un escenario hipotético del uso del test de ADNfbc como única prueba de cribado



Abreviaturas: FN= falsos negativos; FP=falsos positivos; ADNfbc= ADN fetal libre circulante; TN=verdaderos negativos; TP=verdaderos positivos.

6.3.2 Cribado poblacional del T21 con el test de ADNflc como prueba contingente para embarazos de alto riesgo versus CCPT como única prueba de cribado

Basada en el modelo de simulación mostrado en la figura 10 la estrategia de prueba combinada obtendría una tasa de detección similar (208 frente a 209). Suponiendo que todas las mujeres que dieran positivo en el test de ADNflc se someterían a pruebas invasivas, 210 mujeres tendrían que someterse a pruebas invasivas para confirmar la existencia una trisomía 21 después del test de ADNflc (0.002 %) comparado con 4704 después del CCPT (4.7 %). Esto daría como resultado una reducción del 95.5 % de las pruebas invasivas comparado con las pruebas combinadas.

6.3.3 Cribado poblacional del T21 con el test de ADNflc como prueba contingente para embarazos de alto riesgo versus solo test de ADNflc (embarazos únicos)

A partir de la comparación de los dos modelos de uso del test de ADNflc (es decir, solo test de ADNflc frente a CCPT y test de ADNflc), parece que ambos modelos podrían tener ventajas y desventajas. Usar solo el test de ADNflc reduciría el número de casos no detectados con respecto a la estrategia contingente (2 frente a 32 en 100 000 mujeres examinadas) pero requeriría pruebas más invasivas (288 vs 210). El test de ADNflc combinado con CCPT no lograría aumentar la tasa de detección del T21, por el contrario, podría dar como resultado algún caso más perdido, pero permitiría reducir el número de pruebas invasivas. Estas estimaciones pueden cambiar si se incluyen en el análisis los resultados dudosos/fallidos. Debido a la falta de datos sobre la tasa de casos de aneuploidías entre los resultados no concluyentes, no se pudo realizar esta modelización.

Tabla 3. Comparación de resultados de la modelización de simulación (todos basados en una población general de 100 000 gestantes)

	Solo CCPT	Solo test ADNflc	Pruebas combinadas (CCPT y test ADNflc)
Nº total de los CCPT aplicados (% de todas las mujeres)	100 000 (100)	—	100 000 (100)
Nº total de los test ADNflc aplicados (% de todas las mujeres)	—	100 000 (100%)	4704 (4.7%)
Nº de casos de T21 detectados (% de todos los casos de T21)	209 de 240 (87.3)	238 de 240 (99.2)	208 de 240 (86.6)
Nº de casos de T21 no detectados (% de todos los casos de T21)	31 (12.7)	2 (0.8)	32 (13.4)
Nº de mujeres que se sometieron a pruebas invasivas para confirmar el T21 (% de todas las mujeres)	4704 ^a (4.7)	288 (0.3)	210 (0.2)

Abreviaturas: CCPT=cribado combinado del primer trimestre; ADNflc=ADN fetal libre circulante; T21=trisomía 21.
^a Es muy improbable que todas las 4704 mujeres se sometiesen a pruebas invasivas ya que la probabilidad previa al test de que un feto tenga T21 es muy baja (es decir, <5%).

6.3.4 ¿Cómo se comparan las distintas estrategias de cribado para T21 en términos de reducción del número de complicaciones y abortos relacionados con las pruebas invasivas?

Los estudios incluidos no presentan información al respecto de las complicaciones o abortos derivados a consecuencia de las pruebas invasivas. Para el T21, si se asume un riesgo del 0.5 %, que es el que estiman los expertos españoles según el informe de evaluación sobre DNA fetal del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS) (51). El test de ADNflc como prueba de primera línea podría llegar a evitar hasta 22 abortos por cada 100 000 mujeres cribadas si se compara con el CCPT. Con el cribado contingente (CCPT + test de ADNflc) se podrían evitar en torno a 23 abortos. No obstante, una revisión más reciente en la que se excluyen estudios de menos de 1000 procedimientos, concluye que el exceso de riesgo con respecto al aborto espontáneo es de tan solo del 0.1 % para la amniocentesis y del 0.2 % para la CVS, sugiriendo que el riesgo es muy bajo si estos procedimientos se realizan en centros especializados (16).

6.3.5 ¿Cuál es el efecto de la tecnología en la calidad de vida general y específica de la enfermedad?

No existe información al respecto.

6.3.6 ¿Cuál es la aceptabilidad y satisfacción de la paciente con la tecnología?

No existe información al respecto.

7 Consideraciones de implementación

7.1 Aspectos económicos

7.1.1 ¿Cuál es el impacto presupuestario estimado de las distintas estrategias de cribado para la detección del T21?

Para estimar si existen diferencias en el impacto presupuestario se han incluido únicamente los costes sanitarios relacionados directamente con la implementación de las tres estrategias de cribado, ya que el resto de costes se valoran similares. En este sentido, se han tenido en cuenta los costes de las pruebas de cribado (CCPT y test de ADNflc), de las pruebas diagnósticas invasivas, así como de las complicaciones serias derivadas (abortos involuntarios e ingresos debido a prueba invasivas). Las estimaciones al respecto de la participación de las mujeres en los programas de cribado, realización de pruebas confirmatorias y tasa de complicaciones derivadas de las pruebas invasivas se derivan del informe de evaluación del SESCS (51) (tabla 4).

Tabla 4. Estimaciones al respecto de la probabilidad de ocurrencia de los distintos eventos

	Probabilidad
Prevalencia de síndrome de Down	24/10 000
Proporción de mujeres que participan en el cribado prenatal (1º y 2º)	99%
Proporción de mujeres que participan en el cribado en la sanidad pública (1º o 2º)	80%
Proporción de mujeres susceptibles de test de ADNflc	100%
Proporción de mujeres susceptibles de pruebas invasivas (%PI)	90%
Proporción de ingresos debido a complicaciones de pruebas invasivas (%In)	0.5%
Número medio de días de ingreso debido a prueba invasiva	4

Asimismo, también los costes se derivan de este informe, habiéndose estimado a partir de varias fuentes incluidas tarifas de CC. AA., consulta con industria y otra literatura. El coste del cribado combinado se estima

como una media ponderada del coste del cribado combinado del primer y del segundo trimestre, los cuales son distintos al incluir distintas pruebas bioquímicas. A aquellas mujeres que obtienen un resultado positivo en el cribado combinado se les indica una prueba invasiva. El coste de la prueba invasiva se ha estimado como la media ponderada del coste de la amniocentesis y de la BVC atendiendo a la proporción de pruebas en la población, incluyendo el coste de la prueba y el coste del análisis del cariotipo de las muestras obtenidas durante la prueba invasiva. En caso de complicaciones mayores asociadas a prueba invasiva se ha estimado 4 días de ingreso hospitalario, el cual ocurre en un 0.5 % de las mujeres que se someten a pruebas invasivas. No se incluye el coste de complicaciones menores asociadas a la pérdida fetal. En la tabla 5 se describen los costes unitarios de los distintos eventos o sucesos.

Tabla 5. Estimaciones del coste unitario de los distintos eventos o sucesos

	Valor caso base
Coste del cribado combinado en el primer o segundo trimestre (CCPT)	73 €*
Coste del test de ADNflc	289 €
Coste de prueba invasiva incluyendo cariotipado	600 €
Coste de un día de ingreso ginecológico	570 €

*Calculado atendiendo al % que realizan amniocentesis o BVC

El coste total de las tres estrategias de cribado con el test de ADNflc se calcula para una población de 100 000 mujeres embarazadas empleando los valores de sensibilidad y especificidad estimados en la actual revisión sistemática (tabla 6).

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de las tres estrategias de cribado

Estrategia de cribado	Eficacia diagnóstica
CCPT como única prueba de cribado	S = 87.26 % (IC95 % 85.18 %-89.09 %) E = 95.5 % (IC95 % 94.86 %-96.05 %)
Test ADNflc como prueba contingente en pacientes de alto riesgo (CCPT + test ADNflc)	S = 86.8 % (IC95 % 82.2 %-90.4 %) E = 100 % (IC95 % 99.9 %-100 %)
Test ADNflc como única prueba cribado	S = 99.25 % (IC95 % 85.18 %-89.09 %) E = 99.95 % (IC95 % 99.8 %-99.96 %)

En la tabla 7 se presentan los costes totales estimados de las tres estrategias de cribado para una población de 100 000 mujeres embarazadas. El

Tabla 7. Estimación de los costes totales de las distintas estrategias de cribado para el T21

Estrategia de cribado	Coste de CCPT (Población cribada. %PC. coste CCPT)	Coste Pruebas test ADNflic (población cribada test ADNflic. coste test ADNflic)	Pruebas invasivas (positivos del cribado (TP+FP). %PI)	Coste de pruebas invasivas (PI. coste PI €)	Coste de hospitalización por pérdidas fetales derivadas de prueba invasiva (PI. %In. n° días ingresos. Coste medio ingreso €)	Total costes
Total sistema sanitario						
Cribado con CCPT	7 227 000 €	-	4186	2 511 600 €	47 720 €	9 786 320 €
Sistema sanitario público						
	5 781 600 €	-	3349	2 009 340 €	38 179 €	7 829 119 €
Total sistema sanitario						
Cribado con test ADNflic como prueba contingente	7 227 000 €	1 344 139 €	185	111 000 €	2 109 €	8 684 248 €
Sistema sanitario público						
	5 781 600 €	1 075 369 €	165	99 000 €	1 881 €	6 957 850 €
Total sistema sanitario						
Test ADNflic como prueba única	-	28 611 000 €	256	153 600 €	2 918 €	28 767 518 €
Sistema sanitario público						
	-	22 888 800 €	170	102 000 €	1 938 €	22 992 738 €

coste total, asumiendo una prevalencia de T21 de 24 por 10 000 neonatos/gestantes y una frecuencia de complicaciones mayores del 0.5 %, se estima en 9 786 320 € cuando se emplea el cribado combinado, en 8 684 248 € con el cribado con test de ADNflc como prueba contingente y en 28 767 518 € con test de ADNflc universal. Para el sistema público, los costes variarían entre 7 829 119 €, 6 957 850 € y 22 992 738 €, respectivamente. Según el análisis realizado por SESCO, ninguna de las variables sobre las que podría existir incertidumbre cambiaría el análisis, de ahí que no se consideró necesario un análisis de sensibilidad.

El coste total para una población de 100 000 embarazadas sería de 1 102 072 € menos con la estrategia contingente en relación al cribado convencional, detectándose un caso menos de T21. La razón coste efectividad incremental (RCEI) de la estrategia contingente se estimó en 1 102 072 € por cada caso de trisomía T21 detectado. El uso del test de ADNflc universal, permitiría la detección de 29 casos adicionales, con un incremento en los costes de 18 981 198 €. La RCEI se estimó en este caso en 654 524 € por cada caso de trisomía 21 detectado (tabla 8).

Tabla 8. Ratio Coste Efectividad Incremental de las distintas estrategias de cribado para el T21

Estrategia de cribado	Coste	Casos diagnosticados	Δ Casos	Δ Costes	RCEI (€/Caso)
CCPT como única prueba de cribado (caso base)	9 786 320 €	207	0	-	
Test ADNflc como prueba contingente en pacientes de alto riesgo (CCPT + test ADNflc)	8 684 248 €	206	-1	-1 102 072 €	1 102 072 €
Test ADNflc como única prueba cribado	28 767 518 €	236	29	18 981 198 €	654 524 €

RCEI= Ratio coste-efectividad incremental= Δ Costes/ Δ Efectividad

De acorde a los datos existentes, el coste total para una población hipotética de 488 578 gestantes, que es el número estimado en el 2017 (total de nacimientos + muertes fetales tardías + interrupciones voluntarias de embarazo) sería de 47 813 806 € con el cribado convencional, de 42 429 325 €

con el cribado contingente y de 140 551 764 € con el cribado mediante test de ADNflc universal.

7.1.2 ¿Cuál es el coste efectividad estimado en otras evaluaciones económicas?

Seis evaluaciones económicas completas, dos de ellas realizadas en España, igualmente reflejaron la relación coste-efectividad del test de ADNflc para diagnóstico del T21. Estos informes mostraron un mayor incremento de la ratio coste-efectividad del test de ADNflc como prueba primaria que del test de ADNflc como estrategia contingente o prueba de segunda línea (punto de corte para la indicación del test de ADNflc entre 1 en 200 y 1 en 1.000) en comparación con la prueba de cribado sérico estándar (52-54). En concordancia con estos informes, otra evaluación económica realizada por el Institute of Health Economics señaló un menor incremento de la ratio coste-efectividad del cribado sérico prenatal integrado (marcadores séricos de primer y segundo trimestre) más test de ADNflc o del cribado sérico cuádruple del primer trimestre con medición de la TN que solo el test de ADNflc para el diagnóstico de T21 (55). Las dos evaluaciones restantes hallaron desde una perspectiva social que el test de ADNflc universal (se ofrece el cribado sérico a pacientes en quienes el test de ADNflc falló y se ofrecen pruebas invasivas a pacientes con resultados positivos en el test de ADNflc o en el cribado sérico) era una alternativa rentable al cribado sérico convencional (CCPT o cribado sérico integrado); sin embargo, desde una perspectiva gubernamental o del pagador, el test de ADNflc contingente era una alternativa rentable al cribado sérico convencional y menos costosa que el test de ADNflc universal (56, 57).

7.2 Aspectos organizativos

7.2.1 ¿La introducción y uso de la nueva tecnología en lugar de su comparador requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?

La implementación del test de ADNflc no requeriría cambios significativos en el flujo de trabajo de la paciente o de los profesionales de la salud intervinientes. Sin embargo, el proceso de trabajo actual de los profesionales responsables de la detección podría cambiar sustancialmente ya que se les podría exigir que proporcionasen mayor asesoramiento previo a la prueba para fundamentar la adopción de decisiones. Hasta la fecha,

existe poca información referente a la educación y formación que se brinda a estos profesionales. La única información proviene del estudio RAPID del Reino Unido (58). Este estudio basa su postura en que proporcionar a los profesionales formación presencial (plan didáctico y presentación PowerPoint) y fichas informativas escritas mejora la confianza y la percepción del conocimiento. No obstante, el 65 % de los asistentes entrevistados todavía tenían escasa conciencia de ciertos conocimientos en áreas específicas (tiempo de obtención de los resultados de la prueba, tasas de FP, ADNflc originado en la placenta y aumentos de la concentración celular con la gestación) (58). Conforme a los resultados de un estudio reciente de los EE. UU., también se les debería prestar especial atención a los documentos de consentimiento porque se observa que muchos de los existentes no reflejan adecuadamente las consideraciones psicosociales (59).

De igual manera que el cribado combinado, el test de ADNflc requiere una colaboración y cooperación estrecha entre todos los actores participantes en el proceso de cribado (unidad de detección, laboratorio, fabricantes, hospital, mujer embarazada y pareja). Las muestras deben manipularse y enviarse conforme a las instrucciones del fabricante y de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio. La formación también podría ser necesaria si el sistema se fuese a implementar en laboratorios estándar. Todavía no se han elaborado unos estándares mínimos específicos desarrollados de forma independiente, exigencias en cuanto al control de calidad, dominio en las pruebas e inspección para el test de ADNflc. Sin embargo, los laboratorios deben cumplir con estándares específicos en las técnicas de laboratorio y la protección de la confidencialidad de la información de la paciente (60).

8 Aspectos éticos, sociales y legales

8.1 Aspectos éticos

8.1.1 ¿La introducción de la nueva tecnología en lugar de su comparador supone algún conflicto ético relevante?

Los cuatro principios básicos de la ética sanitaria incluyen la autonomía, la no maleficencia, la beneficencia y la justicia. Por lo que se refiere a la autonomía, se supone que la disponibilidad temprana de los resultados y la mayor precisión del test de ADNflc como prueba de detección del T21, en comparación con la prueba combinada, facilitan la elección con conocimiento de causa de una mujer embarazada y su pareja, que generalmente se considera como el principal objetivo del cribado prenatal. Un estudio del Reino Unido que analiza la implantación del test de ADNflc en el sistema nacional de salud (estudio RAPID), el cual utilizó una medida formal de elección informada, encontró tasas muy altas de consentimiento informado (89 %) en 587 mujeres que a las que se les ofreció el test de ADNflc (61). Alrededor de la mitad de los 240 tocólogos encuestados en los Países Bajos (47 %) opinaron que la sustitución del CCPT por el test de ADNflc podría simplificar el asesoramiento, y el 64 % consideró que el procedimiento de la prueba era más fácil de explicar (62). La gran mayoría creía que más mujeres usarían el test de ADNflc, pero el 49 % consideraba que podría existir riesgo de que las mujeres embarazadas accedieran al cribado sin reflexionar a fondo sus decisiones. Son necesarias más evaluaciones para comprender en profundidad las implicaciones de la elección informada, ya que esta puede variar dependiendo de muchos factores, incluida la forma en que se producen el consentimiento y el asesoramiento.

Establecer la no maleficencia y la beneficencia del test de ADNflc es un tema complejo ya que depende del juicio de valor de si prevenir estas trisomías podría ser perjudicial o bueno. Básicamente requiere sopesar los beneficios y los perjuicios no solo para la mujer embarazada y su pareja, sino también para la familia y otras partes afectadas. En el test de ADNflc, los beneficios y los perjuicios pueden variar sustancialmente según la perspectiva y el abordaje de implementación (complementario, sustitución total o parcial). En términos generales, el test de ADNflc puede llevar aparejados más problemas éticos cuando se utiliza como una prueba

primaria más que como prueba de segunda línea. Una revisión sistemática que analiza los factores que afectan a la aceptación del test de ADNflc destaca que los aspectos positivos percibidos por los usuarios del servicio son una mayor seguridad para el feto, una información más temprana sobre el estado fetal y la facilidad en general de la toma de muestras (63). Cuando se ofrece el test de ADNflc como prueba de segunda línea, estos beneficios deben sopesarse frente al riesgo de omitir mosaicismos y la no identificación de otras anomalías cromosómicas clínicamente relevantes, que se podrían haber detectado durante la verificación de los resultados de alto riesgo del CCPT con tecnologías invasivas. Si bien las pruebas invasivas pueden poner a las mujeres en mayor riesgo que el test de ADNflc, recientes estudios comparativos destacan que el riesgo añadido que presenta la amniocentesis o el CVS podría ser menor que el estimado previamente, y toda esta información debe tenerse en cuenta cuando se trata de fundamentar la toma de decisiones.

La evidencia disponible mantiene que la implementación del test de ADNflc como prueba primaria podría aumentar la detección de T21, T18 y T13 y reducir el número de casos de FP en comparación con el cribado combinado, contribuyendo a reducir una ansiedad innecesaria y los abortos involuntarios asociados al procedimiento en gestantes que han dado positivo. En una encuesta efectuada como parte del estudio de implementación en el NHS del Reino Unido, las mujeres se mostraron muy a favor de una prueba que fuese segura, precisa y redujese la necesidad de pruebas invasivas, identificando los casos de T21 que de otro modo se podrían pasar por alto (64). Frente a la afirmación de este beneficio, sigue habiendo gran incertidumbre en cuanto a la posibilidad de no detectar algunas de las trisomías debido a la presencia de mosaicismos o a razones técnicas. El fracaso analítico también podría ser un motivo potencial de preocupación o alarma debido a la posible asociación de resultados nulos con un mayor riesgo de anomalías cromosómicas, al igual que la pérdida de información con respecto a otras anomalías importantes y otras complicaciones importantes, especialmente si el test de ADNflc reemplaza la evaluación de la TN. En la encuesta sueca, la actitud positiva de las mujeres al test de ADNflc o al CCPT no alcanzó la del examen ecográfico (65). En este estudio, las mujeres que declararon que no recurrirían al test de ADNflc estaban más interesadas en conocer otras anomalías cromosómicas y más graves que el T21. Los cuestionarios en los Países Bajos también reflejaron que las mujeres embarazadas estaban dispuestas a aceptar una prueba menos exacta para obtener más información sobre el estado cromosómico fetal o para excluir el riesgo de un posible aborto involuntario asociado al procedimiento, si bien los profesionales sanitarios dan más importancia a la exactitud de las

pruebas (66). Alrededor de la mitad de los profesionales de la salud a los que se les formó para ofrecer el test de ADNflic en los Países Bajos prefirieron continuar usando las mediciones de la TN (62).

Para cumplir con el principio de distribución de la justicia, debe garantizarse que el test de ADNflic sea rentable con respecto al abordaje convencional. Los análisis económicos existentes, que establecen la rentabilidad del test de ADNflic en mujeres de alto riesgo, se basan en la modelización económica de los análisis de decisiones, que se sabe que no son representativos de la práctica real. Hasta la fecha, no existen unos adecuados estudios comparativos del mundo real para establecer cómo los diferentes algoritmos del test de ADNflic difieren con respecto a los abordajes estándar en cuanto a la aceptación, el consentimiento informado, el rendimiento o el resultado sanitario (pruebas invasivas realizadas, reducción de abortos espontáneos, detección de otras anomalías fetales relevantes, etc.). Siendo el cribado un tema moralmente sensible, debido a su asociación con el aborto voluntario, las implicaciones éticas del test de ADNflic pueden ser distintas en los diversos países, dependiendo de los objetivos y valores aceptables para la sociedad.

8.2 Aspectos sociales

8.2.1 ¿La introducción de la nueva tecnología en lugar de su comparador supone algún conflicto/problema social relevante?

Si se implementa el test de ADNflic en la población general de embarazadas, se espera un aumento en la tasa de detección del T21, T18 y T13, y esto podría llevar a un aumento en el número de fetos abortados afectados. En este sentido, varios estudios han resaltado la preocupación sobre la posibilidad de que pueda parecer que el test de ADNflic envía un mensaje de estigmatización a las familias que conviven con estos trastornos y también reduce la disponibilidad de servicios como atención médica, terapia física, terapia ocupacional o programas escolares (63). Según una encuesta *online* anónima realizada en los EE. UU., la mayoría de las madres de niños con T21 interpretan que el test de ADNflic podría conducir a un aumento de las interrupciones de la gestación (88 %), mayor estigma social (57 %) y una reducción de la disponibilidad de los servicios necesarios para los individuos con T21 (64 %)(67).

Debido a que es una prueba segura y fácil, que está disponible de forma privada, existe el riesgo de que la prueba también se pueda utilizar para

trastornos menores o incluso para características no médicas no deseadas. Esto podría llevar a que las mujeres decidiesen interrumpir la gestación por causas triviales, tal como la selección del sexo. En una encuesta realizada en los EE. UU., el 73 % de los tocólogos entrevistados creían que el test ADNflic aumentaría las interrupciones del embarazo por enfermedades leves (68). Si se ofrece directamente, también podría suceder que las mujeres no estén informadas adecuadamente y que se tomen decisiones reproductivas después del cribado prenatal sin que realmente comprendan los resultados. Los resultados de una revisión sistemática mostraron que la información proporcionada por las compañías comerciales y los proveedores privados de servicios de salud no es igual de equilibrada y que la necesidad de una prueba invasiva para diagnosticar la aneuploidía no siempre se subraya (69).

También se han planteado dudas acerca de cómo se llevará a cabo el consentimiento informado y el proceso de asesoramiento en la práctica clínica, especialmente si el test de ADNflic se utilizara como una prueba de cribado en un solo paso. Los encuestados de varios estudios han mencionado el temor de que, dada la no invasividad de la prueba, podría terminar ofreciéndose como un procedimiento sistemático, privando a las mujeres de una opción bien informada, sin darles la oportunidad real de decidir si realmente desean esta información (63).

8.2.2 ¿Se necesita alguna intervención específica o acción informativa para garantizar el respeto a la voluntad y autonomía de la mujer embarazada?

El asesoramiento exhaustivo del test de ADNflic previo a la prueba podría complicarse con información novedosa sobre los beneficios e incertidumbres relacionados con este procedimiento, así como con la posibilidad de detectar hallazgos casuales. Las asociaciones profesionales recomiendan que un proveedor capacitado, tal como un asesor en genética, un tocólogo o un especialista en medicina materno fetal, (70), proporcionen el asesoramiento posterior a la prueba. Dado que el cribado mediante el test de ADNflic tiene implicaciones diferentes a las del cribado combinado, se deben elaborar formularios de consentimiento claros y precisos que proporcionen a los facultativos materiales educativos para explicar, de manera neutral, el objeto de las pruebas y los posibles riesgos y beneficios. En 2017 se le encargó al Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria que preparase dichos materiales educativos para Alemania.

Diferentes posturas recomiendan que se brinde asesoramiento tanto antes del cribado, para permitir que las mujeres tomen una decisión personal

de aceptar o rechazar el cribado, como después del asesoramiento, para discutir los hallazgos positivos con las mujeres afectadas. Esto lo corroboran los hallazgos de un estudio del Reino Unido, el cual establecía que este proceso de múltiples pasos facilitaría la toma de decisiones informada (71). En este estudio, así como en el estudio de implementación holandés (estudio Trident), las mujeres recibieron información escrita además del asesoramiento verbal (72). El cuestionario respondido por 1091 mujeres que participaron en este estudio expuso que las mujeres que tomaron una decisión informada (78 %) tenían niveles educativos significativamente más altos y una adecuada alfabetización sanitaria. Las mujeres con conocimientos sanitarios inadecuados experimentaron una mayor ansiedad después de la prueba, destacando que se podrían beneficiar de más información y/o ayudas de asesoramiento especiales. Un estudio realizado en los Estados Unidos entre mujeres latinas también halló que las mujeres que rehusaron el test de ADNfbc tenían un nivel educativo más bajo, lo que hace pensar que la información adaptada culturalmente podría ser útil para que las mujeres tomaran decisiones informadas (73).

9 Discusión

La evidencia existente proviene de estudios de cohorte prospectivos que tienen como objetivo evaluar el funcionamiento del test de ADNflc en la detección de las tres aneuploidías de interés (T21, T18 y T13) en la población general y en la población de alto riesgo. Cuatro de los ocho estudios incluidos para la población general son cohortes que proporcionan una comparación de la precisión del test de ADNflc frente a la de las pruebas combinadas. No se identificaron ensayos comparativos aleatorizados que comparasen estrategias de cribado mediante el test de ADNflc o pruebas convencionales.

Dado que la eficacia del test de ADNflc puede diferir sustancialmente entre aneuploidías, se han proporcionado resultados para cada una de estas aneuploidías y se realizó un análisis agregado para estimar la detección global de estas tres anomalías cromosómicas en los diferentes contextos/subgrupos clínicos. Con relación a la utilización del test de ADNflc como sustituto del CCPT en el cribado de la población general, el metaanálisis para el T21 muestra una sensibilidad agregada de 99.4 % (IC 95 % del 96.1 %-99.9 %) y una especificidad agregada de 99.9 % (IC 95 %: del 99.8 %-99.9 %), lo que indica que el test de ADNflc podría ser altamente sensible y específico para la detección del T21 como prueba primaria comparado con el cribado sérico combinado. La sensibilidad agregada para el T18 y T13 también fue alta (97.4 %, IC 95 % del 94.4 %-98.8 %; 98.8 %, IC 95 % del 4.2 %-100 %), aunque los modelos se consideraron poco fiables debido a los datos dispersos y al bajo número de casos de trisomía comparado con los casos sin trisomía. Los pocos ensayos existentes que comparan el test de ADNflc con las pruebas combinadas encontraron una sensibilidad significativamente más alta con el test de ADNflc que con el CCPT. Además, el VPP para el T21 también parece ser notablemente más alto (≥ 80 en todos los estudios), lo que podría indicar que estas pruebas podrían tener el potencial de reducir pruebas invasivas innecesarias en comparación con los abordajes combinados, con un VPP por debajo del 24 %, aunque con un amplio rango (3.4 %-24 %). Basándose en el modelo de simulación que compara el test de ADNflc vs el CCPT en una población con un riesgo de aneuploidia de 1:300, se podría esperar que la tasa de detección del T21 aumentaría ligeramente y que el test de ADNflc conduciría a una reducción sustancial de las pruebas invasivas, aunque estos resultados deberían ser analizados con cuidado dada la incertidumbre que existe con respecto al número de mujeres que se someterían a pruebas invasivas posteriores al CCPT o cómo la adopción del test de ADNflc podría cambiar las tasas de adopción de cribado actuales.

En términos generales, no es posible extraer conclusiones firmes con respecto a la precisión del test de ADNflc como prueba primaria para el cribado de la población general del T21 debido a la falta de evidencia sobre resultados primarios y la baja calidad de la evidencia para el resultado de la especificidad según lo evaluado por GRADE. El seguimiento fue incompleto en la mayor parte de los estudios, y dos de los estudios que más contribuyen a los resultados, dado el tamaño de la muestra (Norton et al. (24) y Zhang et al. (74)), presentan unas pérdidas del 16.4 % y 23 %, respectivamente. La verificación de los casos de test de ADNflc negativo se realizó en la mayoría de los estudios mediante la revisión de historiales clínicos, bases de datos de médicos de familia y entrevistas telefónicas, lo que también generó una importante preocupación sobre la exhaustividad y fiabilidad de esta información. También en la mayoría de los estudios comparativos falta información sobre la verificación de casos positivos con cribado estándar.

De modo parecido a lo que se encontró en la población general, el metaanálisis en mujeres embarazadas de alto riesgo con embarazo único mostró una sensibilidad y especificidad agrupadas muy altas en el T21 (sensibilidad 99.2 %, IC 95 % del 98.6 %-99.5 %; especificidad 99.9 % IC 95 % del 99.9 %-99.9 %), con unos VPN y VPP próximos o iguales al 100 %. Las estimaciones agrupadas también fueron similares para el T18 (98.01 %; IC 95 %: del 89.38 %-99.65 %), aunque el VPP fue significativamente más alto (66.7 %-100 %). Asimismo, observamos una gran imprecisión en las estimaciones de T13. El hecho de que la mayoría de los estudios no tuvieran la potencia estadística suficiente debido al pequeño tamaño de la muestra podría haber contribuido enormemente a esta imprecisión y podría también explicar por qué muchos de los estudios no lograron identificar casos de FN o FP de estas aneuploidías. Los casos de FN se podrían no haber encontrado debido a la falta de verificación de todos los casos negativos con pruebas invasivas. Por otro lado, la exclusión de los casos de abortos espontáneos, mortinatos y casos con resultados nulos o inciertos podría haber llevado a una sobreestimación del VPP tanto en la población general como en la población de alto riesgo. No es posible hacer una afirmación válida con respecto a la sensibilidad en las estimaciones de embarazos gemelares debido al pequeño tamaño de las poblaciones y a la imprecisión de éstas.

La proporción de muestras que no arrojaron un resultado debido a una fracción fetal baja u otras cuestiones de la calidad varió entre 0.09 % y 8,1 % en la población general y entre 0.02 % y 6.3 % en la población de alto riesgo. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad para la Medicina Maternofetal recomiendan que las mujeres cuyos resultados de cribado con test de ADNflc sean indeterminados o que no

se puedan interpretar deben recibir asesoramiento y se les debe ofrecer una evaluación ecográfica completa y pruebas diagnósticas debido al mayor riesgo de aneuploidía. Los pocos estudios existentes que proporcionan información con respecto a los resultados no concluyentes o indeterminados (tres estudios en la población general, un estudio en la población gestante de alto riesgo y un estudio en la población de embarazos gemelares) indican este aumento del riesgo de aneuploidía. En el estudio de Norton et al. (24), la prevalencia de aneuploidías fue del 2.7 % en el grupo con resultados no concluyentes frente al 0.4 % en la cohorte de la población general en su conjunto. Pergament et al. (47) encontraron que las muestras que no dieron respuesta tenían seis veces más probabilidades de ser anormales que las muestras con fracciones fetales mayores de 3.4 %. Igualmente, Persico et al. (31) mostraron un riesgo significativamente mayor de aneuploidías en pacientes de alto riesgo con resultados no concluyentes en comparación con las pacientes con resultados del test de ADNflc (8.5 % frente a 2.1 %). Cuando reevaluamos la eficacia del test de ADNflc, incluyendo estos resultados no concluyentes como casos positivos, observamos reducciones importantes en la especificidad en el T21, T18 y T13 de varios estudios. Por otra parte, se encontraron reducciones en la sensibilidad si estos resultados que no dieron respuesta se clasificaban como negativos, destacando las grandes incertidumbres que permanecen con respecto al mejor abordaje para estos casos. Pergament et al. (47) proponen que estos pacientes no se puedan clasificar automáticamente como de alto riesgo o de bajo, y que se debería determinar una escala modificada del riesgo en vista de otros factores (edad gestacional, hallazgos de la ecografía de alta resolución, riesgo modificado si está disponible y otras indicaciones). Algunos autores (15, 24) sugieren que la obesidad y la edad gestacional se podrían asociar con fracciones fetales más bajas, pero es necesario profundizar en la investigación para verificar estos hallazgos y optimizar el abordaje del cribado.

La generabilidad de los estudios incluidos es otro motivo de preocupación. A pesar de que la mayoría de los estudios que evalúan el test de ADNflc en la población general incluyen a la población de riesgo medio, la prevalencia de aneuploidías es superior a la estimada en la mayoría de los países europeos. En tres de los estudios (25, 26, 47) la prevalencia del T21 fue semejante a la encontrada en los estudios de alto riesgo, lo que permite suponer que estas poblaciones podrían no ser representativas de la utilización del test de ADNflc como prueba primaria en contextos ordinarios dada la influencia de la prevalencia sobre el VPP y el VPN. Estos estudios también disienten sustancialmente con respecto a factores como la edad materna, la edad gestacional y el peso materno. La influencia de estos factores en las medidas de precisión no se pudo analizar en el análisis actual

dado el bajo número de estudios de población general y la gran variabilidad del espectro de mujeres embarazadas incluidas en la población de alto riesgo.

Observamos que la prevalencia de aneuploidías también variaba ampliamente en los estudios de embarazos únicos de alto riesgo, oscilando entre el 0.4 % y el 50 % en el T21. Del mismo modo, los estudios difirieron sustancialmente con respecto a los criterios utilizados para la clasificación de las pacientes de alto riesgo. Encontramos que la gran mayoría de los estudios incluían a pacientes cribadas durante el primer y el segundo trimestre y no proporcionaban un punto de corte del CCPT para alto riesgo, ofreciendo estas pruebas en múltiples indicaciones, incluidos niveles elevados de marcadores séricos, edad materna avanzada (rango 35-40 años), hallazgos anormales de ecografía, anomalías ecográficas, hijos anteriores o fetos con anomalías cromosómicas e historial familiar con anomalías del ADN y ansiedad. Sería importante contar con información no sesgada sobre cómo estas diferentes indicaciones influirían en la precisión de la prueba y los resultados de la paciente, particularmente en el caso del T18 y T13, ya que estas trisomías habitualmente se caracterizan por malformaciones que se pueden detectar fácilmente mediante un examen ecográfico del primer trimestre. Aunque estaba previsto, los datos existentes no permitieron que se realizara un análisis estratificado.

La ausencia de información sobre resultados clave, como por ejemplo la reducción de pruebas invasivas y abortos involuntarios, constituye una limitación importante para determinar las consecuencias de la implementación del test de ADNflc. Suponiendo que la mayoría de las pacientes de alto riesgo optaran por pruebas invasivas, podríamos estimar que ofrecer el test de ADNflc como prueba primaria aumentaría ligeramente la tasa de detección y contribuiría a reducir las pruebas invasivas, aunque esta reducción se incrementaría todavía más con cribado contingente, siendo esta última opción más coste-efectiva que el cribado habitual. Sin embargo, estos resultados podrían ser muy engañosos porque el porcentaje de mujeres que se sometían a un cribado invasivo para confirmar resultados positivos puede variar mucho dependiendo de diversos factores. Los dos estudios de atención hospitalaria llevados a cabo en el Reino Unido destacan muy bien este fenómeno. En el estudio RAPID del Reino Unido, el número de mujeres que optaron por la confirmación con pruebas invasivas debido a un resultado de alto riesgo aumentó con la disponibilidad del test de ADNflc (54 %-80 %), y esto condujo a solo una modesta disminución en la tasa de pruebas invasivas (61). En el otro estudio del Reino Unido, que evaluaba la implementación del cribado contingente con el test de ADNflc en mujeres con intermedio a alto riesgo, las pruebas invasivas de pacientes

de alto riesgo se redujeron en un 43 % en comparación con la tasa anual anterior, pero la tasa general fue similar (2.6 %) (37). Estas cifras podrían diferir sustancialmente si se realizaran pruebas invasivas en pacientes sin resultados en el test de ADNflc. Por ejemplo, en el estudio de Norton et al (24) podríamos plantear la hipótesis de que las pruebas invasivas en el T21 aún se redujesen en un 2.2 %, pero podrían aumentar en el T18 (2.75 %) y T13 (4 %) si los resultados de la prueba no concluyentes se consideraran como de alto riesgo. Son necesarios estudios sobre una vasta población que evalúen estos y otros resultados relevantes para la paciente con el fin de determinar las implicaciones clínicas reales derivadas de la implementación del test de ADNflc.

Es importante destacar que, si bien los diseños de estudios pareados tienen ventajas sobre los ensayos controlados aleatorizados para establecer la precisión diagnóstica, ya que pueden ser más factibles y requerirían menos pacientes, estos no son adecuados para evaluar las ventajas e inconvenientes de unos abordajes frente a otros. Determinar si el test de ADNflc serviría como una prueba sustitutiva, de triaje o complementaria requiere más información que simplemente disponer de la precisión diagnóstica de la prueba. Necesita una evaluación de la eficacia de las diferentes estrategias de examen, teniendo en cuenta la detección de todas las anomalías, abortos inducidos, abortos espontáneos y otros resultados relacionados con la paciente. Hasta la fecha, continúa gran incertidumbre con respecto a la mejor estrategia de cribado. Sin embargo, como lo ilustran los resultados de la modelización, es importante que los responsables de la toma de decisiones encuentren el equilibrio correcto entre los diferentes objetivos de la utilización del test de ADNflc: el objetivo de la detección de todos los casos de T21 podría lograrse solamente con una tasa ligeramente mayor de pruebas invasivas; el objetivo de la reducción de pruebas invasivas, por otro lado, trae consigo la desventaja de no detectar todos los casos de T21. Sin embargo, el modelo por sí solo es una base insuficiente para cualquier decisión, ya que se basa en varios supuestos y simplificaciones.

10 Conclusiones

1. La evidencia de calidad moderada existente apoya que la detección de casos de T21 es mayor cuando el test de ADNfnc sustituye al CCPT como única prueba de cribado y que esta sustitución llevaría a una reducción de las pruebas invasivas innecesarias. Sin embargo, sigue existiendo incertidumbre sobre la verdadera sensibilidad de estas pruebas, dada la verificación inapropiada de los resultados negativos. También falta información respecto a variables de resultados claves (aumento en el número de niños nacidos con otras anomalías graves, interrupción voluntaria del embarazo en otras anomalías cromosómicas no confirmadas de importancia incierta, etc.). La generabilidad del VPP y el VPN está limitada por el hecho de que la prevalencia del T21 encontrada en los estudios incluidos no es representativa de la encontrada en la población general de embarazadas.
2. Los datos disponibles permiten suponer que el uso del test de ADNfnc como prueba contingente en el cribado del T21 en población de alto riesgo también podría llevar a reducciones sustanciales de pruebas invasivas innecesarias, aunque esto también debería confirmarse con datos procedentes de la práctica clínica. La incertidumbre respecto a la sensibilidad de la prueba (fallos de la prueba, resultados inciertos) y la aceptación del cribado con el test de ADNfnc se encuentran entre los factores que podrían contribuir a cambiar esta relación en la práctica clínica habitual.
3. Los resultados de la evaluación económica realizada como parte de este informe apuntan a que el cribado con test de ADNfnc como prueba universal podría tener un mayor coste para el SNS que el cribado habitual (CCPT). Por el contrario, la estrategia contingente se plantea que podría ser más coste-efectiva que el cribado habitual. Debido a las limitaciones de los datos de partida, no es posible extraer conclusiones definitivas al respecto.
4. Faltan datos para evaluar la utilización del test de ADNfnc como prueba contingente en poblaciones de intermedio y alto riesgo de T21.
5. La baja calidad de la evidencia en el T18 y T13 no permite extraer conclusiones sobre estas trisomías en ninguna de las estrategias de cribado.

6. Existe incertidumbre respecto a la exactitud diagnóstica del test de ADNfc en embarazos gemelares.
7. Son necesarios estudios diseñados adecuadamente con el fin de poder evaluar la eficacia de las diferentes estrategias de prueba, teniendo en cuenta la detección de todas las anomalías, abortos inducidos, abortos espontáneos y otros resultados relacionados con la paciente. Quedan importantes dudas con respecto a la mejor estrategia de cribado, ya que cada una de ellas presentan ventajas e inconvenientes.

11 Bibliografía

1. EUROCAT european surveillance of congenital anomalies [Base de datos en Internet]. Ispra (VA): JRC-EUROCAT Central Registry; [consultado 11 jun 2019]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/>.
2. Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Epidemiología. Estudio Colaborativo Español. Memoria Anual del año 2018. Datos correspondientes al 2016. Madrid: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=05/02/2014-c33cee7f92>.
3. Ministerio de Sanidad CyBS. Interrupción involuntario del embarazo. Datos estadísticos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2017 [consultado 19 jul 2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/tablas_figuras.htm#Figura1.
4. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia 2008. Población con discapacidad que tiene diagnosticadas determinadas enfermedades crónicas según la enfermedad por edad y sexo [Base de datos en Internet]. Madrid: INE; 2008 [consultado 08 ago 2019]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p418/a2008/hogares/p01/modulo1/10/&file=01032.px&L=0>.
5. Huete-García A. Demografía e inclusión social de las personas con Síndrome de Down Revista Síndrome de Down. 2016;33:38-50.
6. Bull MJ, Committee on Genetics. Clinical Report-Health Supervision for Children With Down Syndrome. Pediatrics. 2011;128:393-406.
7. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010;169(12):1445-52.
8. Bunt CW, Bunt SK. Role of the family physician in the care of children with Down syndrome. Am Fam Physician. 2014;90(12):851-8.
9. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:81.

10. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):e123-37.
11. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Douglas Wilson R. SOGC Clinical Practice Guideline. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *JOGC.* 2007;187:146-61.
12. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns.* 2013;22(1):4-15. PubMed PMID: 23179172.
13. Manzanares Galán S, Pineda Llorens A, Durán Pérez D, López Criado MS, Gallo Vallejo JL. Cribado de cromosopatías fetales en España. Cambios hospitalarios en el periodo 2006-2011. *Diagnostico Prenatal.* 2013;24(1):1-44.
14. Driscoll DA, Gross SJ, Professional Practice Guidelines C. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med.* 2009;11(11):818-21.
15. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):662-6.
16. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
17. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:Cd003252. PubMed PMID: 28869276.
18. Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, Bajaj K, Gaetani E, Agrati C, et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med.* 2014;16(8):620-4. PubMed PMID: 24525917.
19. Illumina Inc. EUnetHTA submission file. Verifi Prenatal Test and VeriSeq NIPT Solution [Documento no publicado]; Illumina Inc; 2017. 86 p.

20. Premaita Health. EUnetHTA submission file. The IONA test [Documento no publicado]; Premaita Health; 2017. 51 p.
21. Research and Markets - Global Non-Invasive Prenatal Testing Market 2017-2023: Leading Players are Sequenom, Natera, Roche Diagnostics, Illumina, Inc., BGI Diagnostics, LabCorp, LifeCodexx & Berry Genomics. 2017.
22. Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ballini L. Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing. Rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA; 2018. Informe N°.: OTCA03.
23. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014;370(9):799-808. PubMed PMID: 24571752.
24. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1589-97. PubMed PMID: 25830321.
25. Pérez-Pedregosa J, Paredes Ros B, Calles Hernández LC, Izquierdo López L, Cabrillo Rodríguez E, Hurtado Caballero IV, et al. Cribado prenatal no invasivo de aneuploidías mediante análisis de ADN fetal en sangre materna. *Prog Obstet Gin.* 2015;58(3):113-7.
26. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):36-41. PubMed PMID: 25251385.
27. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R, et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1330-7. PubMed PMID: 26000504.
28. Ehrlich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):205.e1-11.
29. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a

multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):137e1-8. PubMed PMID: 22742782.

30. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1083-90.
31. Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I, et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn.* 2016;36(3):232-6.
32. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):365.e1-12. PubMed PMID: 24657131.
33. Zhou Q, Pan L, Chen S, Chen F, Hwang R, Yang X, et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn.* 2014;34(11):1061-5. PubMed PMID: 24899146.
34. Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B, et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn.* 2014;34(2):185-91. PubMed PMID: 24222400.
35. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, de Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D, et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):996-1001. PubMed PMID: 23794121.
36. Willems PJ, Dierickx H, Vandenaeker E, Bekedam D, Segers N, Debouille K, et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(1):7-12.
37. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS:

cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):45-52.

38. Fosler L, Winters P, Jones KW, Curnow KJ, Sehnert AJ, Bhatt S, et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):470-7.
39. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):61-6. PubMed PMID: 25297464.
40. Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L, et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2014;34(4):335-40. PubMed PMID: 24357023.
41. Lau TK, Jiang F, Chan MK, Zhang H, Lo PS, Wang W. Non-invasive prenatal screening of fetal Down syndrome by maternal plasma DNA sequencing in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(4):434-7. PubMed PMID: 23035860.
42. Wang L, Meng Q, Tang X, Yin T, Zhang J, Yang S, et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol.* 2015;54(5):527-31.
43. Lau TK, Chen F, Pan XY, Pooh RK, Jiang FM, Li YH, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1370-4.
44. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):705-11.
45. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn.* 2013;33(5):409-15. PubMed PMID: 23299662.
46. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(Suppl 1):13-6.

47. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):210-8. PubMed PMID: 25004354.
48. Sago H, Sekizawa A, Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):331-6.
49. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):55-60.
50. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 (11):Cd011975. PubMed PMID: 26617074.
51. García Pérez L, Ferrer Rodríguez J, Pino Sedeño T, Álvarez de la Rosa Rodríguez M, Imaz Iglesia I, Toledo Chávarri A, et al. Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13. Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016.
52. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects [Internet]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014 [consultado 11 jul 2019]. Disponible en: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf.
53. Bayón Yusta JC, Oruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J. Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna. Vitoria-Gasteiz: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA); 2016.
54. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:53-61. PubMed PMID: 25238658.
55. Institute of Health Economics. First and second trimester prenatal screening update. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014.

56. Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, Grenache DG, Ashwood ER, Schmidt RL. A Cost-Effectiveness Analysis of First Trimester Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Trisomies in the United States. *PloS one*. 2015;10(7).
57. Walker BS, Jackson BR, LaGrave D, Ashwood ER, Schmidt RL. A cost-effectiveness analysis of cell free DNA as a replacement for serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2015;35(5):440-6. PubMed PMID: 25273838.
58. Oxenford K, Daley R, Lewis C, Hill M, Chitty LS. Development and evaluation of training resources to prepare health professionals for counselling pregnant women about non-invasive prenatal testing for Down syndrome: a mixed methods study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):132.
59. Michie M, Kraft SA, Minear MA, Ryan RR, Allyse MA. Informed decision-making about prenatal cfDNA screening: An assessment of written materials. *Ethics Med Public Health*. 2016;2(3):362-71.
60. Benn P, Borrell A, Chiu RW, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):725-34.
61. Lewis C, Hill M, Skirton H, Chitty LS. Development and validation of a measure of informed choice for women undergoing non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):809-16.
62. Tamminga S, van Schendel RV, Rommers W, Bilardo CM, Pajkrt E, Dondorp WJ, et al. Changing to NIPT as a first-tier screening test and future perspectives: opinions of health professionals. *Prenat Diagn*. 2015;35(13):1316-23.
63. Skirton H, Patch C. Factors affecting the clinical use of non-invasive prenatal testing: a mixed methods systematic review. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):532-41.
64. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Women's Experiences and Preferences for Service Delivery of Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy in a Public Health Setting: A Mixed Methods Study. *PloS one*. 2016;11(4):e0153147.

65. Sahlin E, Nordenskjold M, Gustavsson P, Wincent J, Georgsson S, Iwarsson E. Positive Attitudes towards Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) in a Swedish Cohort of 1,003 Pregnant Women. *PloS one*. 2016;11(5):e0156088.
66. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, Groenewoud H, van Vugt JM, et al. Women's and healthcare professionals' preferences for prenatal testing: a discrete choice experiment. *Prenat Diagn*. 2015;35(6):549-57.
67. Kellogg G, Slattery L, Hudgins L, Ormond K. Attitudes of mothers of children with down syndrome towards noninvasive prenatal testing. *J Genet Couns*. 2014;23(5):805-13.
68. Benn P, Chapman AR, Erickson K, Defrancesco MS, Wilkins-Haug L, Egan JF, et al. Obstetricians and gynecologists' practice and opinions of expanded carrier testing and noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):145-52.
69. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review of Internet advertising to potential users by commercial companies and private health providers. *Prenat Diagn*. 2015;35(12):1167-75.
70. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016;18(10):1056-65.
71. Lewis C, Hill M, Chitty LS. A qualitative study looking at informed choice in the context of non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2016;36(9):875-81.
72. van Schendel RV, Page-Christiaens GC, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans AB, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II-women's perspectives. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1091-8.
73. Farrell R, Hawkins A, Barragan D, Hudgins L, Taylor J. Knowledge, understanding, and uptake of noninvasive prenatal testing among Latina women. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):748-53.
74. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):530-8. PubMed PMID: 25598039.

